



universidade  
de aveiro



NOVA  
MEDICAL  
SCHOOL  
FACULDADE  
DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS

NOVA  
IMS  
Information  
Management  
School



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

# Relatório de Estágio sobre Coordenação de Estudos em dois Hospitais Terciários

Aspetos particulares de Estudos de Fase IV

Joanna Tavares de Pinho

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão  
da Investigação Clínica

*Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)*

Fevereiro 2021



universidade  
de aveiro



NOVA  
MEDICAL  
SCHOOL  
FACULDADE  
DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS

NOVA  
IMS  
Information  
Management  
School



Escola Nacional  
de Saúde Pública  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

# Relatório de Estágio em Coordenação de Estudos em Dois Hospitais Terciários

Aspetos particulares de Estudos de Fase IV

Joanna Tavares de Pinho

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em Gestão  
da Investigação Clínica

*Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health)*

Fevereiro 2021

## **Orientadores:**

Prof. Doutor Luís Pereira da Silva, Professor Associado com Agregação da NOVA Medical School Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa

Prof. Doutora Nélia Gouveia, Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa, Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Doutora Sara Maia, Técnica Superior com Doutoramento da NOVA Medical School

Doutora Ana Cunha, Técnica Superior com Doutoramento, Unidade de Ensaios Clínicos do Centro de Investigação do CHULC

## Índice

Índice	3
Agradecimentos	5
Lista de Abreviaturas	6
Lista de Figuras, Tabelas e Anexos	7
Resumo	9
Introdução	10
Secção 1 - Pesquisa bibliográfica: Ensaio de fase IV	13
Secção 2 – Contextualização do Estágio MEGIC	21
<u>Objetivos do Estágio</u>	21
Secção 3 - Atividades realizadas na área de Coordenação de Estudos no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central	25
<u>O Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC)</u>	25
<i>O Processo de Submissão de Estudos no CHULC</i>	31
<i>A Recolha de Documentos em Falta</i>	34
<i>A Atualização de Bases de Dados internas</i>	34
<i>O Acompanhamento das Equipas de Investigação</i>	35
<i>O Planeamento das Visitas dos Participantes</i>	36
<i>A Gestão de stocks de material</i>	36
<i>O Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados (CRD) Eletrónicos</i>	38
Secção 4 - Atividades realizadas na área de Coordenação de Estudos no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Ocidental	40
<u>O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO)</u>	40
<i>Receção da Exequibilidade de um Estudo no CHLO</i>	48
<i>Tarefas realizadas no dia anterior à Visita do Participante</i>	54
<i>Tarefas realizadas no dia da Visita do Participante</i>	56

<i>Tarefas realizadas nos dias após a Visita do Participante</i>	59
<i>Correspondência com o Promotor e Visitas de Monitorização</i>	65
<i>Visitas de Encerramento de Estudos</i>	66
<u>Impacto da pandemia no Estágio</u>	<u>68</u>
<b>Conclusão</b>	<b>70</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>72</b>
<b>Anexos</b>	<b>75</b>

## **Agradecimentos**

Antes de tudo, gostaria de dirigir um agradecimento...

A ti Sara, que além de minha orientadora, me ouves, ajudas, apoias e nunca deixaste para trás a “bebé” da Coordenação no São Francisco Xavier.

Ao meu orientador, o Prof. Doutor Luís Pereira da Silva pela confiança e apoio ao longo destes meses de estágio.

À minha orientadora, a Prof. Doutora Nélia Gouveia pelas partilhas de conhecimento, pela confiança e por me ter dado a oportunidade de integrar o mundo profissional.

À minha orientadora, a Doutora Ana Cunha, pelo apoio precioso no CHULC.

À NOVA-CRU, sei que não estaria onde estou hoje.

Aos profissionais do CHLO, que tornaram a minha estadia no hospital a experiência da minha vida.

### Um agradecimento ainda mais especial.

A ti Mamã, e a ti Papá, por terem acreditado em mim há 6 anos atrás, e por uma vida de apoio incansável e infinito.

A ti Lourenço, pelas horas de correção, pela paciência e por sempre acreditares em mim.

Ao Tiago, à Gina e à Ana, por muitas manhãs de riso e por serem um ombro onde me posso sempre apoiar.

A ti Raquel, por 6 anos de amizade que parecem uma eternidade.

Aos meus amigos, pelo apoio ao longo destes anos.

**Obrigada**, por tudo.

## Lista de Abreviaturas

AGFC	Área de Gestão Financeira e Contabilidade
CA	Conselho de Administração
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CH	Centro Hospitalar
CHLO	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
CHULC	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central
CRD	Caderno de Recolha de Dados
DIC	Departamento de Investigação Clínica
EAGs	Eventos Adversos Graves
ECs	Ensaio Clínicos
HDE	Hospital Dona Estefânia
HEM	Hospital de Egas Moniz
HSAC	Hospital Santo António dos Capuchos
HSC	Hospital de Santa Cruz
HSFX	Hospital de São Francisco Xavier
HSJ	Hospital de São José
HSM	Hospital de Santa Marta
LCBM	Licenciatura em Ciências Biomédicas
MeGIC	Mestrado em Gestão da Investigação Clínica
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
UMA	Unidade de Medicina Ambulatória

## **Lista de Figuras, Tabelas e Anexos**

### Figuras

- Figura 1 - As fases do desenvolvimento de fármacos
- Figura 2 - Divisão de estudos no CHULC
- Figura 3 - Distribuição de Estudos por tipologia e fase no CHLO
- Figura 4 - Gráfico representativo da distribuição de estudos por fase e por hospital
- Figura 5 - Trajeto do estudo no centro desde o primeiro contacto do Promotor até à seleção do Centro
- Figura 6 - Esquema das Autoridades para Submissão de Estudos [CES vs. CEIC], adaptado da apresentação do internato médico
- Figura 7 - Circuito de Preparação e acompanhamento de Visitas de Participantes

### Tabelas

- Tabela I - Plano de atividades e objetivos iniciais para o estágio de coordenação de estudos no CHULC e no CHLO (11)
- Tabela II - Tarefas realizadas no âmbito do estágio curricular no CHULC
- Tabela III - Constituição do dossiê de submissão de estudos à CES e CA do CHULC
- Tabela IV - Formulários eletrónicos preenchidos no âmbito do estudo EMERGE
- Tabela V - Distribuição de estudos por fase e hospital no CHLO
- Tabela VI - Estudos do Hospital de São Francisco Xavier
- Tabela VII - Tarefas realizadas no âmbito do estágio em coordenação de estudos no CHLO
- Tabela VIII - Tarefas realizadas antes, durante e depois da Visita do Participante

## Anexos

- Anexo A: Tarefas realizadas no mês de Outubro no CHULC
- Anexo B: Tarefas realizadas no mês de Novembro no CHULC
- Anexo C: Tarefas realizadas no mês de Dezembro no CHULC
- Anexo D: Horas de Contacto - Estágio Curricular CHULC + CHLO
- Anexo E: Total de Horas de Contacto em cada local de estágio



## **Resumo**

O presente relatório foi realizado no contexto do estágio curricular do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e descreve e analisa as atividades efetuadas. O estágio, em Coordenação de Estudos Clínicos, teve uma duração total de 6 meses, em que foram contabilizadas 586 horas de contacto. Este estágio decorreu primeiro no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, E.P.E. (CHULC) de Outubro a Dezembro sob orientação do Professor Luís Pereira da Silva e da Doutora Ana Cunha; e depois no Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E. (CHLO), sob orientação da Doutora Sara Maia e da Prof. Doutora Nélia Gouveia, onde foi possível começar a exercer funções de Coordenadora Responsável pelos estudos do Hospital de São Francisco Xavier.

Este relatório encontra-se dividido em quatro secções em que a primeira se foca numa pesquisa bibliográfica sobre estudos de fase IV. A segunda descreve os objetivos do estágio curricular no MEGIC. A terceira e quarta secções descrevem todas as atividades realizadas no CHULC e no CHLO, respetivamente. Nestas duas secções, encontram-se tabelas que descrevem em detalhe todas as atividades realizadas e como estas se interligam entre si. Finalmente, é também abordado na parte final do relatório o impacto da pandemia no estágio no MEGIC.

O estágio curricular permitiu a aprendizagem dos conceitos chave da Investigação Clínica na prática e a realização de atividades relacionadas com a Coordenação de Estudos, desde resolução de questionários de exequibilidade com investigadores, submissão de estudos, acompanhamento de equipas de investigação nas visitas dos participantes e participação transversal nos serviços envolvidos nos estudos clínicos.

## Introdução

Os últimos anos testemunharam grandes transformações em múltiplas áreas da sociedade, em particular, na tecnologia e na saúde. Os desenvolvimentos tecnológicos aplicados à saúde permitiram que, por exemplo os processos clínicos eletrónicos possam ser partilhados entre hospitais e centros de saúde (por profissionais especificamente creditados para tal), disponibilizando mais informação ao médico assistente do utente; a disponibilização de dispositivos médicos que permitem prolongar por vários anos a vida ou o desenvolvimento de equipamentos de diagnóstico de última geração que permitem identificar lesões com rigor que nunca antes visto. Uma das áreas da saúde que sofreu uma enorme expansão foi a investigação clínica, ainda que olhada com desconfiança por uma grande parte da população, cética e assustada, incluindo mesmo profissionais de saúde. Importa, no entanto, salientar que a investigação clínica traz múltiplas vantagens à sociedade, possibilitando a participação em ensaios clínicos e permitindo o desenvolvimento de terapêuticas e dispositivos alternativos para tratamento de doenças.

Com o crescimento da investigação clínica a nível nacional e internacional, foi necessário criar uma função muito específica no âmbito da realização de ensaios e estudos clínicos: o *Coordenador de Estudos Clínicos*. Este profissional de saúde, ainda pouco conhecido em Portugal, é o elo de ligação entre o Promotor e o centro de investigação onde o estudo se realiza, e coordena estudos clínicos de todos os tipos e em todas as fases. A coordenação de um estudo passa por muitas tarefas e atividades específicas, desde o preenchimento de questionários de exequibilidade para a implementação de novos estudos, gestão dos estudos em curso, gestão de amostras laboratoriais, contacto com os doentes e apoio à equipa de investigação nas visitas de estudo. O Coordenador de Estudos veio preencher uma lacuna que existia e ainda persiste em alguns hospitais, que têm profissionais de saúde: embora existam enfermeiros e médicos que também desempenham o papel de Coordenador de Estudos, para além das responsabilidades relacionadas com a sua atividade principal, a verdade é que a implementação de um estudo é exigente e o tempo destes profissionais é muito escasso. A existência do Coordenador de Estudos facilita o trabalho dos médicos,

enfermeiros e outros profissionais (que podem assim realizar com maior concentração as suas tarefas), deixando ao Coordenador de Estudos a organização das múltiplas visitas dos vários participantes dos estudos, de acordo com o protocolo, de modo a que os dados recolhidos nessas mesmas visitas sejam completos e robustos. Acresce ainda que um Coordenador de Estudos tem a visão global do desenrolar dos estudos que acompanha.

Apesar da pertinência do Coordenador de Estudos ainda não ser amplamente conhecido em Portugal, é cada vez mais reconhecida a sua importância na realização de estudos, assegurando as devidas condições. O volume de estudos de um Centro de Investigação Clínica está em contínua expansão e as indústrias farmacêuticas apostam na qualidade e *performance* dos centros, num mercado altamente competitivo. Por este motivo, não dispensam que as instituições hospitalares tenham coordenadores de estudo e não confiam na improvisação.

Foi um desafio e um estímulo adquirir proficiência na gestão de recursos humanos, organização de calendários, contacto com participantes de estudos e suas famílias e, em última análise, melhorar a sua qualidade de vida.

Vários aspetos da investigação clínica já tinham sido abordados no currículo académico da Licenciatura em Ciências Biomédicas na Universidade de Aveiro. Este ciclo de estudos permitiu adquirir conhecimentos sobre as principais entidades do estudo clínico, nomeadamente o Promotor, o Monitor, o Investigador Principal, o Coordenador de Estudos, e as Comissões de Ética competentes.

O estágio do MEGIC permitiu aprofundar conhecimentos teóricos, e descobrir aspetos práticos da Coordenação de Estudos. Ao longo dos meses de estágio curricular, foi possível a familiarização com ensaios de Fase I, II e III, assim como estudos observacionais e ensaios clínicos com dispositivos médicos. Estes estudos permitiram alcançar um grande número de objetivos a nível pessoal, descritos no relatório. No entanto e apesar do estágio englobar todas as áreas da Coordenação de Estudos, não existiu oportunidade de coordenar Ensaios de Fase IV nas duas Unidades hospitalares. Assim, e para completar a formação

neste tema, o mesmo foi escolhido para a secção de Pesquisa Bibliográfica integrada no relatório.

## **Secção 1 - Pesquisa bibliográfica: Ensaios de fase IV**

Os ensaios de fase IV foram brevemente abordados durante a licenciatura em Ciências Biomédicas e no Mestrado de Gestão em Investigação Clínica. Assim, esta pesquisa representa uma boa oportunidade para aprofundar conhecimentos acerca deste tipo de estudos e preparar o futuro na eventualidade de surgir a oportunidade futura de coordenar este tipo de ensaios.

A fase IV de desenvolvimento do medicamento é constituída por estudos designados por “estudos de monitorização pós-comercialização do medicamento”. Os ensaios de fase IV, por definição, decorrem num período de tempo mais longo do que os estudos de fase I, II e III e seguem os participantes em meio menos clínico e mais similar à vida real.(1) Os estudos de fase IV têm por objetivo a avaliação dos efeitos de um fármaco a longo prazo e identificação de efeitos adversos mais raros. (2) Além disso, a fase IV do desenvolvimento também se foca em estudos de efectividade em sub-populações (3). Apesar de não serem tão referidos como os seus congéneres de fase I, II e III, o desenvolvimento de estudos de fase IV é muito importante em termos de avaliação da eficácia e, especialmente na segurança a longo prazo de um determinado medicamento.

### **Objetivo da pesquisa bibliográfica:**

O objetivo desta pesquisa foi proceder a uma revisão literária sobre o desenho dos ensaios de fase IV, a população elegível para os mesmos e os objetivos usualmente delineados.

### **Metodologia utilizada:**

Na pesquisa bibliográfica efetuada, foi consultada a plataforma *PubMed*(4), utilizando palavras-chave relacionadas com a fase IV do desenvolvimento do fármaco.

Em 27 de Outubro de 2020 foram efetuadas três pesquisas bibliográficas, assumindo o período compreendido entre 1998 e 2020.

- Na primeira pesquisa foram utilizadas as palavras-chave “*phase IV clinical trial*”. Como filtros, foram incluídos livros e documentos, meta-análises,

revisões sistemáticas e não-sistemáticas, os quais foram analisados por leitura dos resumos. Foram identificados 30 resumos e, destes, foram selecionados 8 artigos para análise da versão integral.

- Na segunda pesquisa foram usadas as mesmas palavras-chave que na primeira, mas o filtro de pesquisa foi diferente, confinando-se aos ensaios clínicos aleatorizados. O critério de seleção foi menos exigente. Foram identificados 822 títulos e apenas foram lidos os resumos relacionados com a matéria em apreço. Após esta análise, foram selecionados 2 artigos para uma avaliação completa do desenho de estudo, objetivos e população estudada.

- Na terceira pesquisa foi utilizada a palavra-chave: “*phase 4 trials*” e os filtros das primeira e segunda pesquisas. Foram identificados 403 títulos, foram lidos os resumos relacionados e selecionados 4 artigos para uma análise completa.

Em 8 de Fevereiro de 2021, foram efetuadas duas pesquisas bibliográficas adicionais.

- Na quarta pesquisa foi utilizada a palavra-chave: “*Phase IV Studies*”. Como filtros, foram incluídos livros e documentos, meta-análises, revisões sistemáticas e não-sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados. Foram identificados 10 títulos, foram lidos os resumos de todos os artigos e selecionados 3 artigos para uma análise completa.

- Na quinta pesquisa foram utilizadas as palavras-chave “*Post Marketing Surveillance Studies*”. Como filtros, foram incluídos os filtros da quarta pesquisa. O critério de seleção foi menos exigente. Foram identificados 1548 títulos e apenas foram lidos os títulos relacionados com a matéria em apreço. Destes 1548 resultados, foram lidos os resumos de 26 artigos. Após esta leitura, foram selecionados 6 artigos para análise completa.

É importante frisar que a maioria dos artigos resultantes destas pesquisas são norte-americanos, assim como as normas de submissão e aprovação de novos medicamentos descritas nos artigos, uma vez que existia pouca informação sobre a submissão destes estudos na Europa. No que concerne à submissão, existem várias semelhanças entre as duas agências que regulam a comercialização de medicamentos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), a Agência

Europeia de Medicamentos (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA), respetivamente. Em Portugal, o INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P - regula a comercialização de medicamentos a nível nacional e funciona em conformidade com a EMA. Uma semelhança entre os procedimentos da EMA e da FDA é a obrigatoriedade de submissão de um documento para introdução do medicamento no mercado, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O seu equivalente nos EUA é o *New Drug Application* (NDA)(5). Este requisito é muito importante para a fase IV do desenvolvimento do medicamento, sendo essencial que o mesmo esteja comercializado para esta fase de estudo.

### Resultados da Pesquisa

A figura 1 foi adaptada de um artigo (6) utilizado na pesquisa bibliográfica e descreve as fases dos ensaios clínicos e algumas nas suas características principais. É possível observar que cada secção retangular da imagem representa fases do desenvolvimento do fármaco como as fases pré-clínica, I, II, III e IV, da esquerda para a direita.



Legenda: ECs – Ensaios Clínicos

Figura 1 - As fases do desenvolvimento de fármacos, adaptado de Möller HJ. *Effectiveness studies: Advantages and disadvantages*. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2011(6)

Conceptualmente, a segurança e eficácia são estudadas durante as fases iniciais do ensaio clínico. Os ensaios de fase I focam-se principalmente na segurança e tolerabilidade do fármaco estudado, com participantes saudáveis.(7) Sucedem-se as fases II e III do desenvolvimento de fármacos (8), que são constituídas por ensaios clínicos respetivamente dedicados à avaliação da eficácia do fármaco em populações-alvo e avaliação da eficácia do fármaco em diferentes dosagens. Apesar das fases II e III testarem a eficácia do fármaco, a segurança dos participantes nunca é esquecida e todos os estudos das fases supracitadas incluem uma vertente de avaliação da segurança.(9)

Apesar da aferição contínua do estado de saúde dos participantes dos ensaios nas fases I a III, é na fase IV que surgem a maior quantidade de reações adversas, uma vez que os participantes são acompanhados durante um período de tempo mais longo (ao contrário dos ensaios de fase III, que duram entre 1 e 3 anos) e em condições reais.

As circunstâncias em que o estudo de fase IV é realizado torna-o o primeiro teste efetuado em condições reais. Importa realçar que, apesar de serem conduzidos após a comercialização do fármaco, o rigor com o qual são desenhados os estudos de fase IV é idêntico aos estudos de fases anteriores. O desenho do estudo é cuidadosamente analisado de forma a conferir confiança aos resultados, contribuindo para o sucesso do estudo. À semelhança dos estudos de fases anteriores, os estudos de fase IV, devem ser submetidos às mesmas avaliações éticas e estão sujeitos às mesmas aprovações para poderem ser realizados.

O primeiro aspeto em que os estudos de fase IV diferem das fases anteriores é na população incluída do estudo. Enquanto os ensaios de fase I-III incluem a participação de populações de doentes muito específicas, os estudos de fase IV são realizadas na população de forma geral, uma vez que o medicamento já está obrigatoriamente no mercado.

Para participar num ensaio clínico, o participante deve cumprir uma série de critérios, chamados “critérios de elegibilidade”. Estes critérios incluem critérios de inclusão e outros de exclusão que o potencial participante deve cumprir. Para ser



considerado elegível, o participante deve cumprir todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão. Se cumprir algum critério de exclusão, não é elegível para participar no estudo.

Nos estudos de fase I a III, a população do estudo é mais homogénea de modo a diminuir ao máximo o viés (6), tornando a amostra do estudo pouco variada. Nos EUA, para os estudos de fase de pré-comercialização, é comum serem incluídos participantes através de anúncios publicitários, criados no sentido de encontrar voluntários para participarem nos ensaios.(6) O fármaco é administrado nessas populações por um determinado período de tempo e comercializado à população geral.

Contrariamente aos EUA, em Portugal o recrutamento de participantes para estudos clínicos através de anúncios publicitários, não é comum. Quando um estudo clínico é atribuído a um hospital, os médicos que são delegados para funções de investigadores (Principal e Co-Investigadores) efetuam uma pré-identificação de potenciais participantes. Estudam a condição clínica dos utentes em internamento e nas consultas, verificando através dos critérios de elegibilidade se estes têm condições para participarem no estudo. Os critérios dos estudos de fase II e III excluem frequentemente indivíduos com doenças concomitantes e populações vulneráveis.

A ausência de heterogeneidade é a primeira limitação dos estudos anteriores relativamente aos de fase IV. Os critérios de elegibilidade são tão restritivos que só permitem realizar o ensaio numa população muito homogénea.(10) Por exemplo, nos estudos de fase I, Ia e Ib, só são recrutados participantes saudáveis e nos estudos de fase III os critérios são restritivos ao ponto de excluir indivíduos com comorbilidades. Mas estas exclusões são necessárias nas fases I, II e III para que se consigam aferir as verdadeiras potencialidades do produto a testar, e para validar a segurança necessária para o medicamento poder ter aprovação de introdução no mercado.

Pelo contrário, os estudos de fase IV podem, por exemplo, ser realizados em populações vulneráveis, no âmbito de avaliar a segurança nessas últimas. Muitas

vezes é através do uso *off label* que se consegue compilar mais evidência de ação nestas populações vulneráveis. Estas são populações frágeis e algumas dependentes - as grávidas, as crianças, os idosos, ou ainda doentes com perturbações psiquiátricas.(11) Existem estudos de fase II e III realizados em crianças, mas não deixam de ser uma população vulnerável que se deve proteger.

O facto de os ensaios serem realizados em diferentes populações impede a extrapolação de dados de uma fase para a outra. Uma vez que os estudos anteriores à fase IV não são realizados na população do “mundo real”, os seus resultados não são tão abrangentes como os estudos de fase IV. Habitualmente, os estudos de fase III têm amostras grandes e são ensaios clínicos randomizados com amostras de estudo mais homogéneas. Estas características concedem uma validade interna muito elevada aos estudos de fase III.(12) Apesar de terem uma validade interna elevada, a validade externa dos estudos de fase III é muito baixa (6). A validade interna de um estudo relaciona-se com o seu desenho e a sua condução. Diz-se que um estudo tem uma validade interna elevada se as diferenças que são observadas entre os grupos de estudo se relacionam estritamente com a intervenção.(13) Já, a validade externa representa a possibilidade de se generalizar os resultados do estudo para a prática clínica na população geral.(13) Se os estudos de fase III têm pouca validade externa, significa que os seus resultados são dificilmente extrapoláveis para a realidade, sendo um dos motivos pelos quais os estudos de fase IV são importantes. As condições de desenvolvimento destes requerem um cenário com participantes mais semelhantes a doentes, em condições mais próximas à realidade.(6) Os estudos de fase IV são uma mais-valia e permitem a inclusão de doentes com doenças concomitantes.(14)

A monitorização da ocorrência de eventos adversos durante anos de estudo pós-comercialização permite detetar problemas que não surgiram nas fases anteriores, como por exemplo efeitos adversos muito raros e, consequentemente, melhorar o conhecimento sobre o medicamento, permitindo a proteção de grupos mais vulneráveis.(15) Estes eventos adversos podem ser reportados sob forma de notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos, não só por

médicos, mas também por utentes que usam o fármaco.(16) Estas notificações podem levar à contraindicação do uso do fármaco nessas populações, melhorando e protegendo assim a saúde de centenas de indivíduos.(16) Os estudos de fase IV são ideais para verificar a ocorrência de eventos adversos de múltiplos fármacos e dispositivos mas também para monitorização de vacinas pós-introdução no mercado, uma vez que permitem a monitorização e efeitos adversos após a imunização.(17)

Nos EUA, durante a fase de vigilância pós-comercialização, 20% dos fármacos têm inscrito um alerta na sua embalagem designado por “*black box warning*” e 4% dos fármacos comercializados são retirados do mercado durante esta fase devido a questões de segurança do fármaco.(18) O alerta “*black box warning*” chama à atenção para riscos importantes associados à toma do fármaco.(19) Na Europa, existe também um símbolo equivalente, o triângulo invertido de cor preta, que figura na embalagem do fármaco para alertar o consumidor que o mesmo se encontra sob monitorização.

Outro aspeto importante dos estudos de fase IV está relacionado com o tamanho da amostra. A figura 1 permite verificar o padrão de crescimento do tamanho de amostra necessário para as diferentes fases de estudo.(6) Encontra-se descrito na figura 1 o âmbito principal dos estudos de cada fase, assim como o tamanho médio da amostra para os mesmos. Observa-se que os estudos de fase IV reúnem a maior quantidade de participantes, nomeadamente pelos critérios de elegibilidade serem menos restritos e pelo tamanho da amostra, que deve ser superior para identificar eventos adversos mais raros.(18)

O problema que foi identificado por Zhang X. *et al* (16), que conduziu uma revisão sistemática de artigos sobre estudos de fase IV na plataforma *PubMed*, foi que vários destes estudos eram realizados com amostras pequenas, quase iguais aos estudos de fase II e III, impedindo uma avaliação adequada dos aspetos de segurança.(16) O tamanho da amostra deve ser calculado de acordo com a probabilidade de ocorrência dos eventos adversos.(20) A pesquisa bibliográfica permitiu verificar que nem sempre é esse o caso. Muitos dos ensaios clínicos de fase IV possuem amostras pequenas sem poder de identificação adicional e

avaliação de *endpoints* de segurança.(16) Um desenho de estudo apropriado e a realização de estudos em dupla-ocultação aumenta a fiabilidade dos estudos.(16) Concluindo esta pesquisa, os estudos de fase IV são de grande importância e são realizados por vontade própria de um Promotor, ou a pedido das autoridades competentes, com o objetivo de obter mais informações acerca de um fármaco ou dispositivo comercializado.(21) As questões de efectividade são frequentemente avaliadas nos estudos de fase IV. Contudo, é possível concluir que estes têm uma utilidade elevada em termos de avaliação da segurança a longo prazo. Estes estudos permitem incluir indivíduos com doenças e síndromes variadas, com a finalidade de avaliar efeitos de um medicamento, verificar a sua segurança, identificar eventos adversos e examinar riscos e benefícios do seu uso em populações vulneráveis.(15) O relato destes parâmetros às autoridades competentes é fulcral para maximizar a prescrição e utilização seguras dos medicamentos.(18)

## **Secção 2 – Contextualização do Estágio MEGIC**

### Objetivos do Estágio

O estágio em Coordenação de Estudos Clínicos tinha como objetivo a formação do aluno nas diferentes tarefas desempenhadas pelo Coordenador de Estudos: desde a receção da exequibilidade do estudo, submissão do mesmo, acompanhamento de visitas de participantes, organização de materiais, relato de eventos adversos, pagamento às equipas e reembolsos aos doentes.

Desde o início do estágio em ambiente hospitalar, o objetivo principal definido centrava-se no acompanhamento e na gestão de um estudo clínico desde a sua fase mais precoce até ao seu término. Este acompanhamento incluía a coordenação de todas as atividades, recursos humanos e materiais necessários para realização do estudo em questão, idealmente sem a ajuda dos orientadores.

O estágio de Coordenação em Estudos Clínicos incluía um plano de atividades inicial que garantia uma primeira experiência completa no terreno, que forneceria um excelente ponto de partida para um futuro na área.

O estágio teve início no CHULC e decorreu entre 30 de Setembro de 2019 e 19 de Dezembro de 2019. Entretanto, surgiu a possibilidade profissional de Coordenação de Estudos no CHLO e o restante tempo do estágio foi realizado em simultâneo com a atividade profissional, neste outro centro hospitalar da Grande Lisboa.

Como referido, o estágio no CHULC teve uma duração de doze semanas, e a maioria das tarefas que foram desempenhadas no centro foram realizadas essencialmente nas primeiras quatro semanas, nomeadamente o acompanhamento das equipas de investigação e a gestão de amostras biológicas. Os estudos com os quais foi possível interagir nas primeiras semanas foram três ensaios clínicos, de três áreas diferentes que acompanhavam na totalidade quatro doentes, em visitas de inclusão e seguimento. Nas oito semanas seguintes foram realizadas as restantes tarefas em colaboração com vários elementos do Centro de Investigação do CHULC.

Em Dezembro de 2019, as atividades no CHLO foram iniciadas. No início, dois dias do mês foram dedicados ao CHLO e à apresentação das suas infraestruturas. O início oficial da atividade de Coordenação foi em Janeiro de 2020. Com o acordo da Coordenação do MEGIC, foi possível integrar o estágio curricular no âmbito da formação académica do mestrado na prática profissional enquanto Coordenadora de Estudos do Hospital de São Francisco Xavier, no CHLO. Sem dúvida alguma que esta oportunidade permitiu atingir um nível de conhecimento mais aprofundado em áreas da coordenação de estudos, permitindo desempenhar todas as tarefas citadas na tabela abaixo. Além das inicialmente identificadas no primeiro local de estágio, foi fornecida uma tabela com as tarefas principais que iriam ser realizadas dentro do período de estágio em coordenação no CHLO.

A Tabela I “Plano de atividades e objetivos iniciais para o estágio de coordenação de estudos no CHULC e no CHLO(22)” descreve os objetivos e tarefas apresentados nos documentos que foram distribuídos no primeiro dia em cada local de estágio.(22) As atividades com as quais foi possível interagir no CHULC estão assinaladas com uma cruz na coluna da direita intitulada “Interação no CHULC” e as atividades com as quais foi possível interagir no CHLO estão assinaladas com uma cruz na coluna da direita intitulada “Interação no CHLO”.

*Tabela I - Plano de atividades e objetivos iniciais para o estágio de coordenação de estudos no CHULC e no CHLO (11)*

Tarefas de Coordenação de Estudos		
Tarefas listadas	Interação no CHULC	Interação no CHLO
Acompanhamento da resolução de questionários de exequibilidade		X
Acompanhamento de Visitas de Exequibilidades		X
Recolha de documentação de submissão dos ensaios e documentação de <i>follow-up</i>		X
Elaboração e submissão de pedidos de autorização / aprovação para realização de novos estudos clínicos à Comissão de Ética Local e ao Conselho de Administração	X	X
Acompanhamento de Visitas de Início		X
Identificação de potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer		X
Acompanhamento do recrutamento	X	X
Participação no planeamento e agendamento das visitas e exames dos doentes	X	X
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso		X
Gestão de <i>stocks</i> de material	X	X
Gestão de Amostras Biológicas	X	X
Acompanhamento regular das equipas de investigação	X	X
Preenchimento do caderno de recolha de dados	X	X
Resolução de inconformidades de dados	X	X
Assistência aos investigadores na participação de eventos adversos graves		X
Gestão da correspondência com o Promotor/ <i>Clinical Research Organization (CRO)</i>		X
Acompanhamento dos monitores nas visitas de monitorização	X	X
Reuniões com Promotores		X
Gestão e atualização dos Dossiês do Investigador	X	X
Participação na elaboração de procedimentos operacionais padrão (POP)		
Acompanhamento de Visitas de Encerramento		X

Tendo em conta as atividades descritas na tabela acima, é possível verificar que algumas tarefas foram realizadas em ambos locais, uma vez que constituem a base dos objetivos a atingir até ao final do estágio curricular em ambiente hospitalar. Esta tabela é meramente descritiva e não relata todas as atividades

desempenhadas ao longo dos seis meses de estágio. A descrição da realização das tarefas adicionais como por exemplo, o planeamento das visitas de doente, o auxílio na recolha de dados com o Investigador e o acompanhamento dos estudos clínicos em fase de submissão, será mais detalhada na secção do relatório dedicada à descrição das atividades realizadas no CHLO.



### **Secção 3 - Atividades realizadas na área de Coordenação de Estudos no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central**

#### O Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC)

O CHULC, E.P.E., herdeiro do antigo e prestigiado grupo dos Hospitais Cívicos de Lisboa foi formado na última década, integrando vários hospitais da Zona Central de Lisboa: o Hospital de São José (HSJ), o Hospital de Santo António dos Capuchos (HSAC), o Hospital de Santa Marta (HSM), o Hospital de Dona Estefânia (HDE), o Hospital Curry Cabral (HCC) e a Maternidade Alfredo Costa (MAC). As instalações de alguns destes hospitais, nomeadamente o HSJ e o HSAC, existem há vários séculos.(23,24) A antiguidade dos hospitais que formam o CHULC tornou este centro uma entidade pioneira em várias especialidades médicas como a Hematologia, a Gastroenterologia, a Obstetrícia ou ainda a Dermatologia que tem por sua vez, um museu no HSAC – o Museu de Dermatologia Portuguesa Dr. Sá Penella. (23,24)·(25)

O Centro de Investigação foi criado no ano de 2009 com a missão de fomentar a Investigação Clínica no CHULC e disponibilizar apoio na realização de estudos clínicos nas várias especialidades das unidades hospitalares do centro.(26) O Centro de Investigação é dirigido pelo Prof. Doutor Luís Pereira-da-Silva e a equipa é composta por nove elementos que desenvolvem a sua atividade em três principais estruturas(26):

- O Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística;
- O Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos;
- A Unidade de Ensaaios Clínicos.

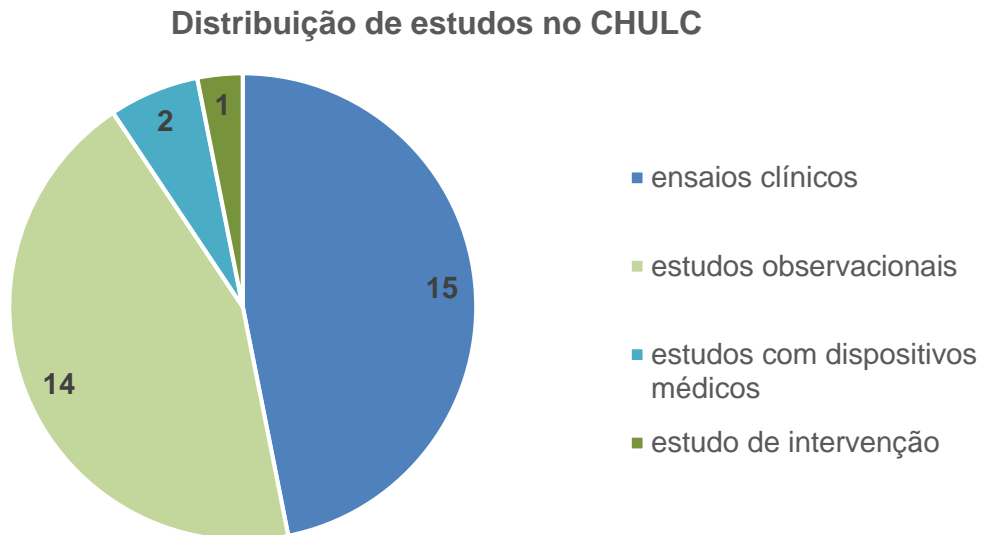
O estágio curricular decorreu maioritariamente na Unidade de Ensaaios Clínicos, apesar de ter sido possível contactar com os elementos das outras estruturas constituintes do centro. O Centro de Investigação dá apoio a todo o tipo de estudos clínicos, sejam eles com intervenção com medicamentos ou dispositivos médicos, sejam estudos observacionais com Promotor externo comercial e não comercial (por exemplo sociedades científicas e universidades), ou estudos da iniciativa do

investigador. Este último tipo de estudos é apoiado pelo Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística.

O registo da atividade de toda a Investigação Clínica no CHULC é feito no Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos, coordenado pela Doutora Salomé de Almeida, que regista e organiza toda a informação sobre a Investigação Clínica no CHULC. Os investigadores que pretendam apoio financeiro para os seus projetos podem recorrer a este Gabinete para pesquisa de convocatórias (*calls*) a financiamento e apoio nas suas candidaturas, assim como na procura de parcerias.

A Unidade de Ensaaios Clínicos, coordenada pela Dra. Margarida Ferreira foi criada em 2016 com o objetivo de promover a investigação com Promotor externo comercial e não comercial. A unidade faz a gestão da documentação relativa à realização do estudo clínico, desde a receção da proposta de exequibilidade, organização do processo de recolha de assinaturas no centro hospitalar, submissão do estudo ao Conselho de Administração (CA), apoio na recolha de documentação para submissão do estudo às autoridades competentes e arquivo de documentos de estudos encerrados. A Doutora Ana Cunha tem um papel relevante na coordenação de estudos no CHULC e a Dra. Margarida Ferreira um papel importante na revisão de contratos financeiros dos ensaios e estudos clínicos.

Em 2018, foram aprovados no CHULC 15 ensaios clínicos, 14 estudos observacionais, 2 estudos com utilização de dispositivos médicos e 1 estudo de intervenção foram aprovados no CHULC, perfazendo um total de 32 novos estudos. Na Figura 2 é possível observar a tipologia dos 32 estudos aprovados. Verifica-se que os ensaios clínicos e os estudos observacionais, encontram-se equitativamente distribuídos.



*Figura 2 - Divisão de estudos no CHULC*

Nem todos os hospitais do CHULC têm o mesmo número de estudos a decorrer, sendo os HSAC, o HSM e o HDE, os hospitais com mais volume a nível da investigação clínica. Os serviços clínicos com mais estudos aprovados são os serviços de Gastrenterologia (HSAC e HSJ), Cardiologia (HSM), Hematologia (HSAC e HDE), Pediatria (HDE) e Cirurgia Vascular (HSM).

O estágio curricular foi iniciado em dia 30 de Setembro de 2019, no HDE. O primeiro dia foi essencialmente dirigido à contextualização da Investigação Clínica no CHULC. Realizou-se uma reunião na presença dos orientadores do estágio, a Doutora Ana Cunha e do Prof. Doutor Luís Pereira-da-Silva, Coordenador do Centro de Investigação do CHULC. Os orientadores deram alguns conselhos e orientações para otimizar o estágio. Era importante registar todas as atividades realizadas em base *Excel* para facilitar o seu arquivo e quantificação. Desta forma, tornou-se possível ter uma ideia das atividades que eram mais realizadas, evitando a repetição desnecessária e estar atenta a oportunidades em relação àquelas que faltavam realizar. As tabelas das atividades do CHULC serão apresentadas mais à frente no relatório.

O estágio no CHULC decorreu principalmente em dois dos seis hospitais que compõem o centro hospitalar: o HDE e o HSAC. A Doutora Ana Cunha, realizava tarefas de coordenação de estudos nos serviços de Oftalmologia, Neurologia Pediátrica, Oncologia e Neurologia pertencentes a estes hospitais. Foi também possível estagiar um dia no HSM, no Serviço de Cardiologia. A Enfermeira-Coordenadora de Estudos do Serviço, a Enfermeira Mafalda Selas partilhou o seu conhecimento acerca dos estudos clínicos que decorriam no serviço e da organização deste último.

Além destes serviços, a Doutora Ana fornecia também apoio a um estudo de Medicina Interna. Nestes serviços, a Coordenadora de Estudo fornecia apoio de coordenação, incluindo a preparação da visita do participante, marcação dos procedimentos previstos para a visita, envio de amostras biológicas, contacto com o participante e introdução de dados no caderno de recolha de dados eletrónico. O Coordenador de Estudos serve também de ponto de contacto para investigadores, promotores, participantes e os vários departamentos hospitalares envolvidos em cada ensaio.

A Tabela II descreve as atividades realizadas durante o período de estágio no CHULC. As atividades eram quantificadas no documento *Excel* anteriormente referido. Ao descrever com pormenor todas as tarefas realizadas, este registo permitiu uma análise detalhada do calendário do estágio e a repartição e calendarização das tarefas.

*Tabela II - Tarefas realizadas no âmbito do estágio curricular no CHULC*

<b>Tarefas Realizadas</b>	<b>Outubro</b>	<b>Novembro</b>	<b>Dezembro</b>	<b>Total / tarefa</b>
Resolução de questionários de exequibilidade	0	0	1	1
Visitas de Qualificação	0	0	2	2
Visitas de Início	2	0	0	2
Acompanhamento do recrutamento	3	0	0	3
Planeamento das visitas dos doentes	7	3	2	12
Gestão de <i>stocks</i> de material	5	4	1	10
Acompanhamento das Visitas de Participantes	5	4	3	12
Acompanhamento das equipas de investigação	7	4	3	14
Assistência ao investigador na recolha de dados nas visitas	3	3	1	7
Apoio ao Laboratório na Gestão de amostras biológicas	5	4	3	12
Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados Eletrónicos	6	12	7	25
Resolução de inconformidades	2	1	2	5
Assistência ao Investigador no relato de Eventos Adversos Graves	0	0	0	0
Reembolso de despesas aos doentes	0	0	2	2
Gestão contínua do dossiê do investigador	1	3	2	6
Arquivo de documentos	2	1	3	6
Visitas de Monitorização	2	1	0	3
Correspondência com o Promotor/monitores	0	0	0	0
Visitas de Encerramento	0	0	0	0
Formações	2	0	1	3
Reuniões	3	1	3	7
Secretariado	1	2	2	5
<b>Subtotal de atividades realizadas</b>	<b>56</b>	<b>43</b>	<b>38</b>	<b>137</b>

É possível observar na Tabela II, que algumas das atividades previstas que algumas nunca foram realizadas durante o estágio no CHULC, nomeadamente a assistência aos investigadores no relato de eventos adversos graves (EAGs), gestão da correspondência com o Promotor e visitas de encerramento. O relato destes EAGs depende dos participantes nos estudos e durante o estágio não ocorreu qualquer

evento deste género. Também não foram acompanhadas visitas de encerramento porque os estudos ainda estavam em fase de recrutamento e seguimento. Não foi possível participar na gestão da correspondência com o Promotor, uma vez que não sendo Coordenadora de Estudos oficial do centro não foi dada a responsabilidade de interagir diretamente com o promotor.

Foi-nos dada a oportunidade de participar em três formações diferentes:

- Formação Plano de Segurança, no HSAC no dia 7 de Outubro de 2019
- Sensibilização em Saúde, no HSAC no dia 8 de Outubro de 2019
- Farmacovigilância e Notificação Espontânea, no HCC no dia 10 de Dezembro de 2019

Estas formações foram uma excelente oportunidade para não só entender os aspetos da Farmacovigilância em contexto hospitalar, mas para conhecer os hospitais do CHULC, o seu plano de segurança em caso de catástrofes naturais e os números de telefones de emergência para usar em caso de situação inesperada. Para além destas formações, foi possível participar nas reuniões do Centro de Investigação que se realizam no HDE e tratam dos assuntos atuais da Investigação Clínica no centro, nomeadamente a preparação para o processo de creditação externa no CHULC que nesse ano teria o Centro de Investigação como uma das unidades avaliadas.

Na Tabela II, observamos que as tarefas mais realizadas no CHULC foram as seguintes: acompanhamento das equipas de investigação, planeamento e acompanhamento das visitas de participantes, apoio ao laboratório na gestão de amostras biológicas e de *stocks* de material e finalmente, preenchimento de cadernos de recolha de dados eletrónicos. Algumas atividades listadas na Tabela II realizaram-se na presença da Doutora Ana Cunha, orientadora do estágio e outras na presença da Secretária do Centro de Investigação, Adriana Pereira.

A Secretária realizava algumas atividades de coordenação de estudos nomeadamente: o reencaminhamento de exequibilidades a investigadores do centro hospitalar, a compilação de documentos para a submissão de estudos às entidades

competentes, a recolha de documentos em falta e a atualização de bases de dados internas da Unidade de Ensaio Clínicos.

### O Circuito das Exequibilidades de Estudo

No CHULC, o Promotor contacta o Centro de Investigação, apresentando uma exequibilidade de estudo. A Coordenadora da Unidade de Ensaio Clínicos identifica os serviços da área terapêutica do estudo para onde pode ser enviada a exequibilidade, sendo então remetida ao potencial Investigador Principal e equipa de investigadores. Os promotores enviam também frequentemente os questionários diretamente aos Investigadores com quem já trabalharam. Algumas vezes, quando, por exemplo, é uma área terapêutica em que não existem ensaios a decorrer no CHULC, os questionários de exequibilidade são enviados para o Diretor de Serviço da especialidade correspondente. Após o envio, é registada numa base de dados essa exequibilidade para contabilização posterior. Os investigadores respondem consoante o interesse que tenham no estudo.

### O Processo de Submissão de Estudos no CHULC

No CHULC, foi possível interagir com o processo de submissão à CES, Área de Gestão Financeira e Contabilidade (AGFC) e ao CA do CHULC. É importante salientar que os ensaios clínicos, os estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos e estudos clínicos de produtos cosméticos e higiene corporal dependem do parecer da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), um organismo nacional, enquanto os estudos observacionais e estudos clínicos com técnica cirúrgica dependem da CES que é institucional.

Aquando da submissão de um estudo observacional à CES, AGFC ou ao CA, deve ser reunida uma série de documentos que é enviada para estas entidades, sem nunca esquecer de o registar em base de dados. Como suporte para aprendizagem, foi fornecido um documento intitulado “Constituição do Dossiê de Submissão de Estudos Clínicos”(27) onde consta a lista de documentos que devem constituir os

dossiês de submissão à CES, AGFC e ao CA. Além de reunir esta documentação, a Secretária também se responsabilizava pela recolha dos currículos dos elementos das equipas de investigação assinados e das assinaturas nos documentos para a submissão.

A Tabela III lista toda a documentação necessária à submissão de ensaios clínicos, estudos clínicos com dispositivos médicos, estudos de eficácia pós-autorização (PAES), estudos de segurança pós-autorização (PASS) ao CA e à CES do CHULC para os restantes estudos clínicos. Esta tabela descreve informação extraída do documento de apoio fornecido mencionado no parágrafo anterior.(27)



Tabela III - Constituição do dossiê de submissão de estudos à CES e CA do CHULC

Constituição do dossiê de submissão de estudos	Ensaio clínico; Estudos de DM ; PAES e PASS sem intervenção	Outros estudos clínicos	
	Submissão ao CA	Submissão à CES	Submissão ao CA
Carta dirigida à Presidente do CA a solicitar autorização para realização do estudo	X	X	X
Carta dirigida à CES do CHULC a solicitar autorização para realização do estudo		X	
Lista de contactos do Promotor e IP	X	X	X
Declaração de delegação de responsabilidade do Promotor à CRO que o representa (se aplicável)	X	X	X
Parecer da Comissão de Ética competente	X		X
Autorização do INFARMED	X		
Resumo do Protocolo em português	X	X	X
Protocolo atualizado, assinado e datado pelo IP	X	X	X
Caderno de registo de dados	X	X	X
Brochura do Investigador ou Resumo das Características do medicamento/dispositivo médico	X		
Folheto informativo para os participantes e formulário do Consentimento Informado esclarecido	X	X	X
Declaração do Diretor da Área Clínica relativo às infraestruturas, equipamento e recursos humanos	X	X	X
Declaração do Responsável de Especialidade / Coordenador da Unidade Funcional relativo às infraestruturas, equipamento e recursos humanos	X	X	X
Declaração dos Serviços Farmacêuticos	X		
Currículo do IP	X	X	X
Acordo do estudo clínico (modelo do Promotor)	X	X	X
Acordo financeiro (modelo CHULC)	X	X	X
Certificado de Seguro	X		
Cópia de toda a documentação em suporte informático (facultativo)	X	X	X

Através da tabela III, é possível concluir que alguns documentos devem ser enviados para as duas entidades. Pelo contrário, a autorização do *INFARMED*,

brochura do investigador e resumo de características do medicamento só são documentação obrigatória do dossiê de submissão ao CA.

Uma vez recebido, o dossiê é enviado para a CES para ser analisado e esta emite um parecer favorável ou desfavorável à realização do estudo clínico. O contrato é também analisado pela AGFC para avaliação da parte financeira do estudo. Assim que o dossiê de submissão é devolvido pela CES e AGFC, a Secretária regista a data de receção numa base de dados “*Cycletime*. Esta permite a monitorização dos tempos de recolhas de assinaturas e documentação, assim como dos tempos de aprovação pelo CA, pela CES e pela AGFC. Uma vez obtido o parecer favorável pela CES e AGFC, o dossiê de submissão é enviado para o CA que o analisa e por sua vez aprova ou não a sua realização no Centro Hospitalar.

#### *A Recolha de Documentos em Falta*

Numa situação em que falte um documento ou a recolha de uma assinatura, a Secretária escreve um ofício sobre o que falta, imprime uma sinopse de envio, anexa o documento onde falta uma assinatura e envia por correio interno ao médico ou profissional de saúde ao qual diz respeito. Este envio fica registado numa base de dados, como todas as outras atividades do Secretariado do Centro de Investigação,

#### *A Atualização de Bases de Dados internas*

A importância de existirem bases de dados com esta informação torna-se crucial em situações às quais foi possível assistir. Por exemplo, várias exequibilidades de estudos podem chegar no mesmo dia, ao mesmo tempo, e é importante registar tudo o que dá entrada e saída do secretariado do Centro de Investigação, sejam documentos importantes como contratos de estudo. Ao registar a documentação que circula no Centro de Investigação, é possível conhecer a localização dos documentos em determinado momento e permite evitar repetir a mesma tarefa. Desta forma, também é possível identificar a localização dos documentos para solicitar o seu processamento no caso de atraso. Estes registos em bases de dados

também permitem a monitorização dos tempos que o Centro de Investigação demora a efetuar determinadas tarefas, de forma semelhante ao documento *Cycletime* previamente referido. Esta métrica é uma excelente forma de determinar os pontos que podem ser melhorados. Esta informação é geralmente pedida nas exequibilidades de estudo e constitui um fator determinante para captação de estudos nos centros.

Como previamente referida, as restantes atividades realizaram-se na presença da Doutora Ana Cunha. Como é possível observar na Tabela II, as atividades mais realizadas foram:

- O Acompanhamento das Equipas de Investigação
- O Planeamento das Visitas dos Participantes
- O Acompanhamento das Visitas de Participantes
- Apoio ao Laboratório na Gestão de amostras biológicas e de *stocks* de material
- O Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados (CRD) Eletrónicos

Das cinco atividades mais realizadas, quatro serão descritas em detalhes nesta secção do relatório. As atividades em apreço são: o Acompanhamento das Equipas de Investigação, o Planeamento das Visitas dos Participantes, a Gestão de *stocks* de material e o Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados (CRD) eletrónicos.

#### O Acompanhamento das Equipas de Investigação

O acompanhamento das equipas de investigação pode ser feito de várias formas: por via telefónica, via eletrónica e de forma presencial. Este acompanhamento inclui a presença do Coordenador de Estudos durante as visitas dos participantes de forma a agilizar todos os procedimentos que devem ser efetuados. As equipas de investigação podem variar no número de elementos, dependendo dos profissionais de saúde que for necessário incluir no ensaio. Todos os elementos da equipa, sejam eles co-investigadores, enfermeiros, farmacêuticos ou técnicos, devem ser treinados e incluídos na equipa através do formulário de delegação de responsabilidades.

Aquando da realização da visita de início, são delegados os elementos da equipa de investigação que o Investigador Principal designou. No entanto, ao longo do estudo alguns elementos podem sair e novos elementos podem entrar, pois a equipa de investigação não é estática. Os formulários de delegação de tarefas e de treinos têm de ser regularmente atualizados de forma a estarem sempre de acordo com a situação atual do estudo. Um profissional que não esteja delegado para uma determinada tarefa não tem autorização para realizar procedimentos nem tratar dados de doentes do estudo. Aquando de uma inspeção ou auditoria, estes formulários são um dos múltiplos documentos administrativos analisados com detalhe e se não estiverem de acordo com o estudo, pode acarretar consequências gravosas.

### *O Planeamento das Visitas dos Participantes*

O planeamento de visitas de participantes é essencial ao bom sucesso do estudo e inclui uma variedade de atividades. Certas visitas podem decorrer durante vários dias, como as visitas de *screening*. Verificar o *stock* de *kits* para colheita de amostras laboratoriais, marcar exames, agendar o transporte de amostras, contactar o doente e guiar os elementos da equipa quanto aos procedimentos que devem ser realizados são todas tarefas que podem ser executadas durante o planeamento da visita do participante.

### *A Gestão de stocks de material*

O planeamento destas visitas inclui, como citado no parágrafo anterior, a gestão de *stock* de *kits*. Um *kit* de laboratório é utilizado em estudos em que haja colheita laboratorial de sangue, urina, assim como colheita e conservação de tecidos provenientes de tumores, para envio para um laboratório central designado pelo promotor. Naturalmente, nem todos os estudos possuem *kits* de laboratório uma vez que nem todos envolvem procedimentos laboratoriais. É uma situação comum nos estudos observacionais, mas também ocorre em ensaios clínicos. A gestão de *kits* de laboratório é imprescindível uma vez que estes têm uma data de validade e não podem ser usados além dessa data, mesmo que algum dos conteúdos tenham validade superior. Existem duas formas de receber *kits*:

- O Promotor possui um sistema de contagem automática e são enviados novos *kits* para todos os centros consoante as datas de validade;
- O Coordenador de Estudos deve efetuar uma gestão de *stock* de *kits* e verificar atempadamente se existem no centro *kits* válidos para as visitas dos participantes.

No segundo caso, o Coordenador de Estudos contabiliza os *kits* que tem para as suas visitas. No caso de serem identificadas faltas, deve encomendar estes últimos ao Promotor com alguma antecedência, para chegarem ao centro dentro do prazo da realização das visitas. Esta tarefa ocorreu várias vezes no CHULC, principalmente nos estudos de Oncologia e de Neurologia Pediátrica, em que eram solicitadas análises laboratoriais em quase todas as visitas.

Durante o estágio, os estudos com intervenção de medicamento experimental permitiram um contacto mais frequente com os participantes e a realização de tarefas como o planeamento de procedimentos no âmbito de visitas e apoio ao laboratório na gestão de amostras. No caso dos estudos observacionais, nem sempre era necessário participar nestas tarefas.

Além das atividades descritas na Tabela II, o Coordenador de Estudos deve resolver problemas e eventos inesperados sempre que ocorram. O papel do Coordenador de Estudos testa a sua capacidade de resolução de problemas que surgem, o que torna cada visita imprevisível. Auxiliar no transporte de amostras para processamento em laboratório local, contactar o participante porque se esqueceu da visita marcada e esperar pelo transporte para envio de amostras laboratoriais para o estrangeiro, são meros exemplos de situações com as quais o Coordenador de Estudos é confrontado. Este deve encontrar soluções rapidamente para que as visitas possam decorrer dentro da normalidade.

### O Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados (CRD) Eletrónicos

Após a visita, deve ser preenchido o caderno de recolha de dados eletrónico. Essa tarefa foi realizada várias vezes no CHULC no âmbito dos estudos dos serviços de neurologia pediátrica e de Medicina Interna. A Tabela II mostra as tarefas realizadas no CHULC e descreve a tarefa de preenchimento como realizada 25 vezes. Sempre que se inicia esta atividade, podem ser preenchidos 20 a 30 formulários do caderno de recolha de dados eletrónico. Esta atividade foi realizada quatro vezes num estudo de neurologia pediátrica e vinte vezes no âmbito de um estudo serviço de Medicina Interna, o estudo EMERGE.

O estudo EMERGE possibilitou o preenchimento de formulários de cadernos de recolha de dados de forma mais repetitiva, uma vez que os dados clínicos eram exclusivamente recolhidos pelos médicos investigadores. Existiam neste estudo 586 participantes e cada um deles tinha de realizar quatro visitas: M6, M12, M18 e M24, de 6 em 6 meses. Os dados foram inseridos na plataforma eletrónica com base em formulários em formato papel facultados pelo investigador. Estes últimos tinham sido previamente preenchidos pelo Investigador Principal, co-investigadores, bem como numerosos questionários preenchidos pelos participantes. No decorrer do preenchimento, observou-se que nem todos os participantes tinham realizado todas as visitas por diversos motivos: perda de *follow-up*, mudança de país de residência e óbito do participante. Foi criada uma base de dados em formato Excel com as visitas realizadas pelos participantes cujo objetivo inicial era orientar e contabilizar os formulários eletrónicos que ainda faltavam preencher na plataforma. No entanto, revelou-se uma excelente ferramenta para a redação do relatório pois foi possível contabilizar o preenchimento de 1500 formulários na plataforma eletrónica, num período de 3 semanas. A Tabela III descreve quantos participantes realizaram cada visita e permite-nos obter um valor total de formulários preenchidos.

*Tabela IV - Formulários eletrónicos preenchidos no âmbito do estudo EMERGE*

Visitas				Número total de formulários preenchidos
M6	M12	M18	M24	
549	559	375	17	1500

Dos 586 participantes iniciais, 549 realizaram a visita aos 6 meses (M6), 559 realizaram a visita aos 12 meses (M12), 375 realizaram a visita aos 18 meses (M18) e só 17 realizaram a visita aos 24 meses (M24). A diminuição drástica de participantes que efetuaram as visitas M18 e M24 pode ser explicada pelo facto de na altura do estágio, a maioria dos participantes ainda não ter atingido ainda tempo suficiente para as visitas M18 ou M24 por terem sido recrutados há menos de 18 meses.

As atividades descritas foram executadas ao longo das 12 semanas em que o estágio decorreu no CHULC e constituíram uma base sólida para as tarefas dos meses que seguiram. O estágio curricular no CHULC acabou no dia 20 de dezembro de 2019, tendo sido transferido para o CHLO após a integração na equipa de Coordenadores de Estudos neste Hospital.

#### **Secção 4 - Atividades realizadas na área de Coordenação de Estudos no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Ocidental**

##### O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO)

O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental foi criado em 2005 e é composto por três hospitais: o Hospital de Egas Moniz (HEM), o Hospital de Santa Cruz (HSC) e o Hospital de São Francisco Xavier (HSFX) que têm diferentes especialidades e serviços clínicos, complementando-se num todo. O estágio curricular decorreu principalmente no HSFX, mas sempre que foi necessário foram desenvolvidas funções de coordenação de estudos nos outros dias Unidades Hospitalares.

Neste centro hospitalar, a Investigação Clínica está muito desenvolvida e conta com 146 estudos ativos em curso em janeiro de 2020 (64 no HEM, 43 no HSC e 39 no HSFX). O ramo da investigação clínica no CHLO é oficialmente representado pelo Departamento de Investigação Clínica (DIC) cujo Diretor é o Prof. Doutor Miguel Viana Baptista.

O CHLO, através do DIC, apoia os estudos de iniciativa da Indústria. O CHLO também apoia os estudos da iniciativa do Investigador nomeadamente no desenho e revisão do protocolo, elaboração e recolha de documentação necessária para a submissão, bem como a coordenação do estudo. Os apoios aos estudos da Iniciativa do Investigador compreendem também o prémio Dr. Carlos Lima, em que os investigadores do CHLO que sejam primeiros autores de artigos científicos publicados em revistas indexadas se podem candidatar anualmente. Adicionalmente, está também prevista o reembolso a Investigadores que tenham apresentado os seus trabalhos de acordo com o regulamento interno do CHLO para a Investigação Clínica. O DIC promove ainda várias formações anuais para os seus Investigadores.

O DIC tem uma equipa de Coordenadores de Estudos dedicada a 100% à Investigação Clínica. A gestão desta equipa de coordenadores é, desde finais de 2015, da responsabilidade da NOVA CRU, existindo um responsável pela coordenação da equipa (Doutora Sara Maia), o qual reporta diretamente ao Diretor



do DIC. Deste modo, o DIC, fornece todo o tipo de apoio a nível de estudos clínicos: desde o contacto inicial por parte do Promotor (resposta a questionários de exequibilidade), na recolha de documentação, na submissão de estudos à CES e ao CA e na implementação e desenvolvimento dos estudos.

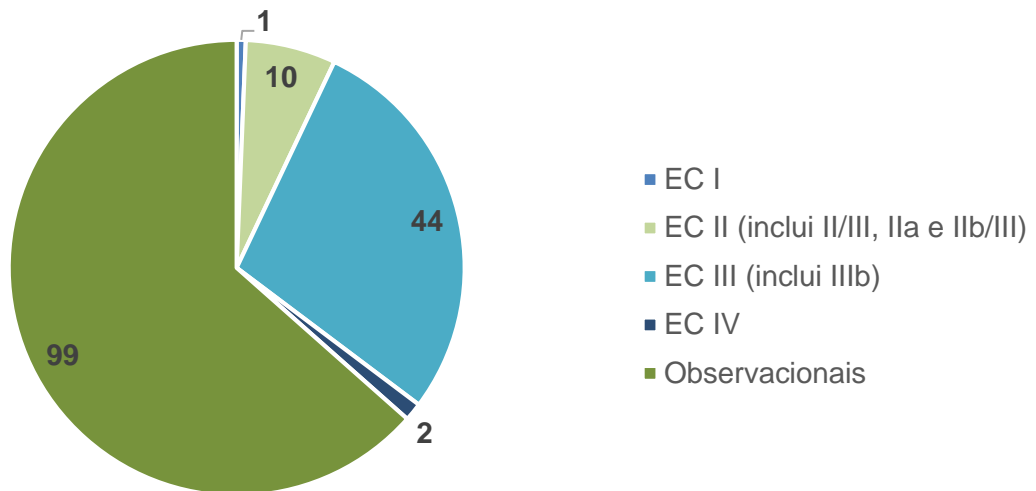
Os coordenadores de estudos realizam várias tarefas nomeadamente: planeiam e organizam as visitas de participantes de acordo com o protocolo do estudo, contactam com os participantes, preenchem os cadernos de recolha de dados eletrónicos e reportam a existência de eventos adversos. Adicionalmente, efetuam a dispensa de medicação de estudo, gerem os materiais dos estudos e fornecem apoio a nível de pagamentos às equipas e reembolso de despesas aos participantes.

Graças às múltiplas bases de dados do DIC, é possível calcular vários parâmetros incluindo os estudos ativos em recrutamento e seguimento, as exequibilidades de estudo recebidas e as submissões de estudo efetuadas. Entre janeiro e março de 2020, a equipa de Coordenação deu apoio contínuo a 156 estudos que decorriam no CHLO, 57 dos quais são ensaios clínicos e os restantes 99 são estudos observacionais. Nesses 3 meses, foram recebidos 26 contactos para questionários de exequibilidades de estudos e foram submetidos 35 estudos ao Conselho de Administração. A Tabela V e a figura 3 demonstram a tipologia dos estudos por Unidade Hospitalar e o respetivo número.

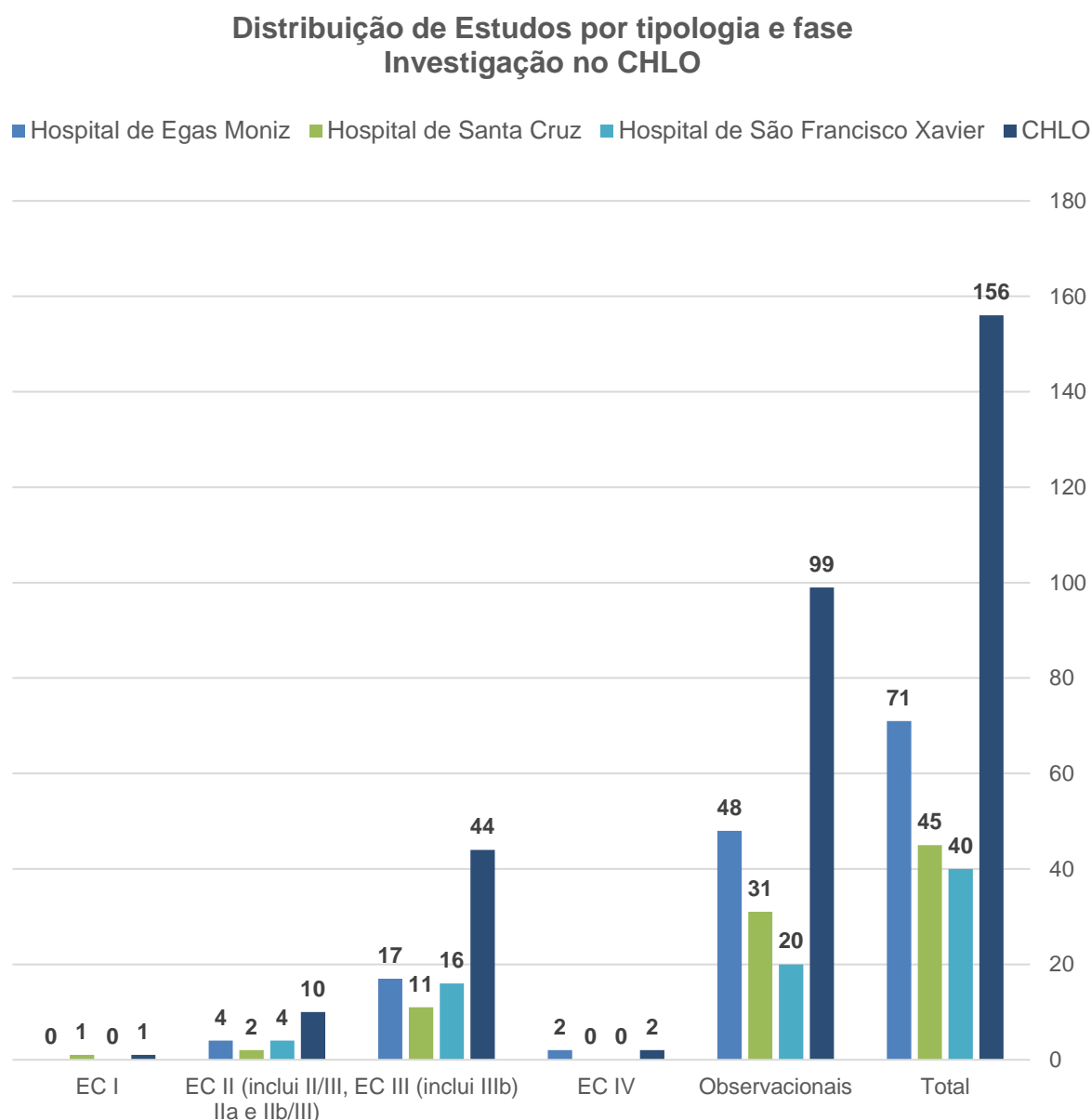
*Tabela V - Distribuição de estudos por fase e hospital no CHLO*

Fase do estudo	Hospital de Egas Moniz	Hospital de Santa Cruz	Hospital de São Francisco Xavier	CHLO
EC Fase I	0	1	0	1
EC Fase II (inclui IIa, II/III e IIb/III)	4	2	4	10
EC Fase III (inclui IIIb)	17	11	16	44
EC Fase IV	2	0	0	2
Observacionais	48	31	20	99
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>45</b>	<b>40</b>	<b>156</b>

EC – Ensaio clínico

**Distribuição de Estudos por tipologia e fase no CHLO***Figura 3 - Distribuição de Estudos por tipologia e fase no CHLO*

Seguindo a abordagem que foi adotada no CHULC, as primeiras semanas de estágio no CHLO foram dedicadas à contextualização da Investigação Clínica no centro hospitalar. A figura 4 abaixo descreve a quantidade e distribuição de estudos no HSFX, no HEM e no HSC relativamente ao total dos estudos no CHLO.



*Figura 4 - Gráfico representativo da distribuição de estudos por fase e por hospital*

O estágio curricular no CHLO começou no dia 2 de Janeiro de 2020, no Hospital de Egas Moniz. No primeiro dia, foi possível participar na reunião de início de ano do Internato Geral, onde foi dada formação específica aos Internos sobre a Investigação Clínica. Esta formação, da responsabilidade do DIC/ gestora da equipa de Coordenação, é de grande importância pois é neste momento que os internos podem esclarecer dúvidas e ter um primeiro contacto com a investigação clínica no CHLO. Ficam também a conhecer os coordenadores de cada hospital

pessoalmente, sendo mais fácil estabelecer contacto no futuro, nos corredores do hospital ou por *e-mail*. Apesar de ter iniciado no Hospital de Egas Moniz, o estágio realizou-se maioritariamente no HSFX. Durante os dois meses de janeiro e fevereiro, a Doutora Sara Maia completou a formação na área de coordenação de estudos no que diz respeito às tarefas de coordenação que ainda não tinham sido abordadas no CHULC e reforçou a aprendizagem das tarefas previamente realizadas. A quantidade de atividades no HSFX foi elevada desde os primeiros dias, com visitas de início para novos estudos, visitas de monitorização e várias visitas de participantes. Foi um desafio, mas a urgência na realização destas atividades foi motivante.

No HSFX, os serviços/ unidades com mais estudos e ensaios clínicos são o Serviço de Oncologia Médica, o Serviço de Pediatria (Neonatologia) o Serviço de Neurologia Pediátrica, e a Unidade de Medicina Ambulatória (UMA). Só estes 4 serviços reúnem mais de 15 estudos, maioritariamente ensaios clínicos de fase II e III.

A Tabela VI abaixo descreve todos os estudos para os quais foi necessário realizar algumas das atividades inicialmente descritas nos objetivos de estágio na Tabela II (página 25).

*Tabela VI - Estudos do Hospital São Francisco Xavier*

Serviço	Código do Estudo	Patologia	Iniciativa	Promotor	Fase	Participantes
Medicina III	Fourier OLE	Dislipidemia	Indústria	Amgen	III	9
Neurologia Pediátrica	SP0967	Epilepsia Pediátrica	Indústria	UCB Biosciences	III	1
	EP0034				III	1
Obstetrícia e Ginecologia	ASTEROID-5	Miomas Uterinos	Indústria	Bayer	III	1
Oncologia	MyQual	Cancro	Investigador	CHLO	Obs.	7
	BRCA2	Cancro da Mama	Investigador	ASPIC	Obs.	3
	TempoBreast-1	Cancro da Mama Avançado	Indústria	Pierre Fabre Medicament	II	4
	EL1SSAR	Cancro da mama Triplo Negativo	Indústria	Roche	III	1
	Rocky	Cancro Renal Metastático	Indústria	Pfizer	Obs.	17
	CR-Sequence	Cancro Colo-rectal Metastático	Investigador	Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos	III	2
	Biópsias Líquidas		Investigador	Grupo de Investigação de Cancro Digestivo	Obs.	4
	CARTAGO	Trombose	Indústria	Dr. Antonio Javier Trujillo Santos	Obs.	40
Pediatria	FIREFLEYE	Retinopatia da Prematuridade	Indústria	Bayer	III	2
	FIREFLEYE NEXT	Retinopatia da Prematuridade	Indústria	Bayer	IIIb	2
UCIP	eVAP-PT	Pneumonia	Indústria	Merck Sharp & Dohme	Obs.	32
UMA	DAL-301	Síndrome Coronária Aguda	Indústria	DalCor Pharma UK	III	9
	PARALLAX	Insuficiência cardíaca	Indústria	Novartis	III	7
	GALACTIC-HF	Insuficiência cardíaca	Indústria	Amgen	III	7
	VITALITY	Insuficiência cardíaca	Indústria	Bayer	II	5
	SOLOIST-WHF	Insuficiência cardíaca	Indústria	Sanofi	III	5
	AVANTI	Insuficiência cardíaca congestiva	Indústria	Bayer	Ila	0

Legenda: Obs. – Observacional; UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente; UMA – Unidade de Medicina Ambulatória

A tabela acima demonstra que foi possível colaborar em vários serviços do hospital e com diferentes Promotores externos e participar em estudos da iniciativa de investigadores internos. A comunicação com elementos de empresas farmacêuticas permitiu entrar no mundo mais prático da investigação clínica. As doenças e síndromes que os estudos tratam são diversas, o que permitiu atingir um conhecimento diverso das áreas terapêuticas (Tabela VI, coluna 3).

A Tabela I (Secção 2) do relatório descreve as tarefas que foram apresentadas no início do estágio. Algumas das tarefas que foram realizadas no CHLO assemelham-se às tarefas realizadas no CHULC. No entanto, no HSFx foi necessário realizar tarefas mais complexas. No início do estágio, as atividades eram sempre realizadas com o apoio presencial da Doutora Sara Maia. A inserção nos estudos envolveu treinos de protocolos e caderno de recolha de dados eletrónicos, apresentação aos Promotores e às equipas, e inserção em todas as equipas de investigação dos estudos descritos na Tabela VI. A inserção nos estudos foi formalizada aquando do preenchimento dos formulários de treino e formulários de responsabilidades de cada estudo. Após o período de formação, as tarefas começaram a ser desempenhadas de forma autónoma. A tabela que segue (Tabela VII) descreve as tarefas que foram executadas por mês, as que são realizadas com mais frequência estão assinaladas com um asterisco. Uma contabilização por área terapêutica ou por serviço não foi possível ser feita devido ao grande volume de estudos atribuídos.

*Tabela VII - Tarefas realizadas no âmbito do estágio em coordenação de estudos no CHLO*

<b>Tarefas Realizadas</b>	<b>Janeiro</b>	<b>Fevereiro</b>	<b>Março</b>	<b>Total / tarefa</b>
Resolução de questionários de exequibilidade	0	0	1	1
Visitas de Qualificação	0	0	0	0
Recolha de documentação	12	9	18	39
Submissão de estudos à CES	0	0	0	0
Elaboração de guiões e documentos de apoio aos estudos	8	4	5	17
Visitas de Início	2	0	1	3
Acompanhamento do recrutamento	18	14	16	48
<b>Planeamento das visitas dos doentes*</b>	22	30	24	76
Gestão de <i>stocks</i> de material	3	9	10	22
<b>Visitas de Participantes*</b>	23	30	24	77
Acompanhamento das equipas de investigação	4	25	20	49
<b>Assistência ao investigador na recolha de dados nas visitas*</b>	4	26	22	52
<b>Gestão de amostras biológicas*</b>	10	19	21	50
<b>Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados Eletrónicos*</b>	18	33	27	78
Resolução de inconformidades	8	12	24	44
Relato de Eventos Adversos Graves	2	3	1	6
Reembolso de doentes	0	5	7	12
Arquivo de documentos	4	13	17	34
Acompanhamentos de visitas de Monitorização	2	4	10	16
<b>Correspondência com o Promotor/Monitores*</b>	17	25	39	81
Resolução de pendentes	6	13	10	29
Visitas de Encerramento	1	1	0	2
Reuniões	4	8	6	18
<b>Subtotal de atividades realizadas</b>	<b>168</b>	<b>283</b>	<b>303</b>	<b>754</b>

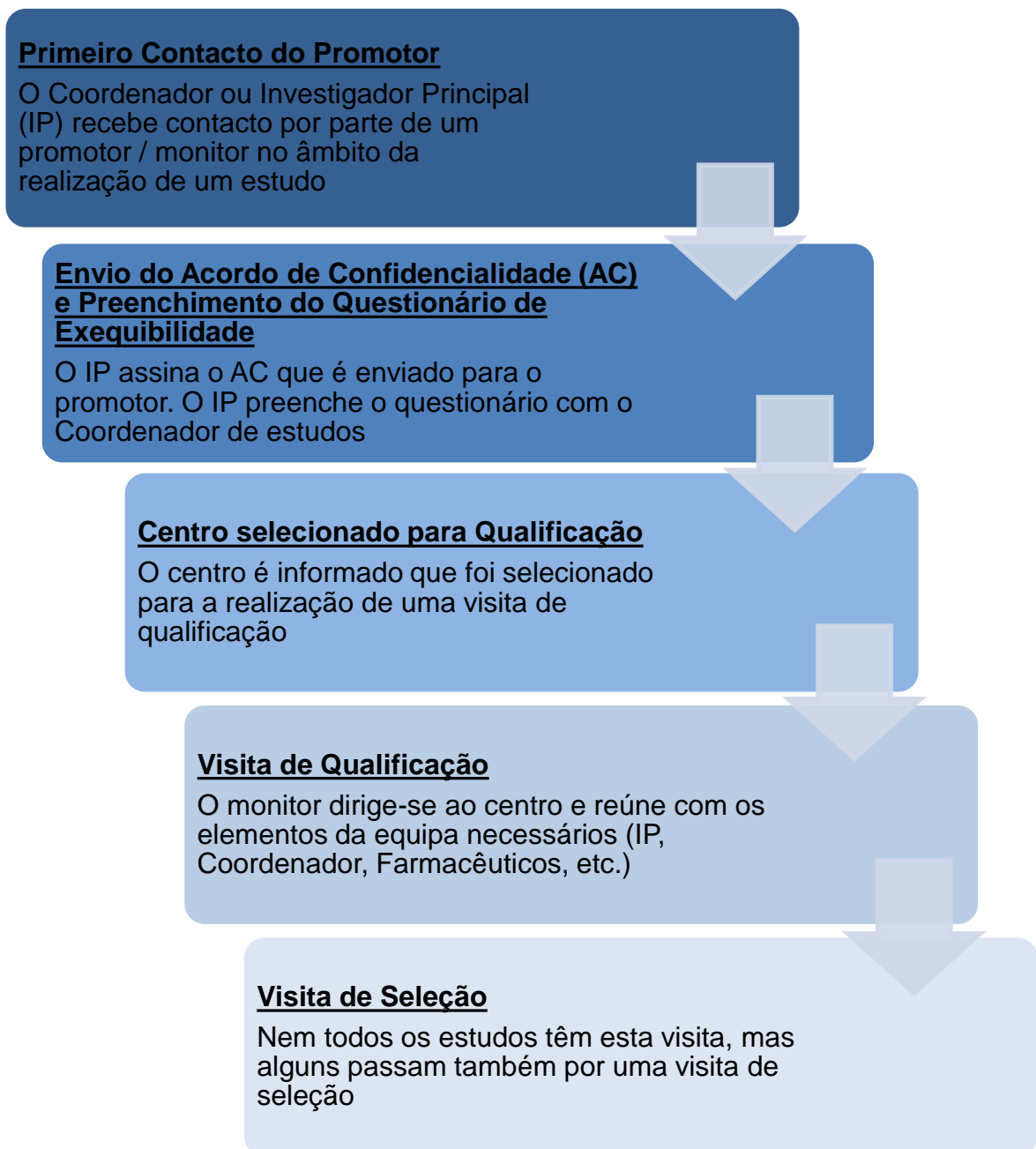
É possível concluir através da análise desta tabela que as tarefas mais executadas durante o estágio curricular no CHLO foram: correspondência com o Promotor/Monitores, planeamento e visitas de participantes, preenchimento de cadernos de recolha de dados eletrónico, assistência ao investigador na recolha

de dados no dia da visita do participante e gestão de amostras biológicas (estas tarefas encontram-se a negrito na tabela).

### *Receção da Exequibilidade de um Estudo no CHLO*

O Coordenador de Estudos tem um papel fulcral nos estudos clínicos, muito antes das visitas de participantes e de monitorização. Ele é geralmente o ponto de contacto para receção de propostas e questionários de exequibilidades de estudos. Apesar do Coordenador de Estudos ser o ponto de contacto principal para estas situações, o investigador que está indicado para ser Investigador Principal pode também receber diretamente estes questionários. O investigador deve, antes de tudo, preencher um documento em que se compromete a manter a confidencialidade relativamente aos documentos que recebe, como por exemplo o protocolo ou a sinopse do estudo. Este documento é chamado um Acordo de Não-Divulgação (AND) ou Acordo de Confidencialidade (AC). O Investigador Principal (IP) preenche o questionário de exequibilidade com a ajuda do Coordenador de Estudos e este é enviado para o Promotor. Este questionário pode também ser diretamente preenchido numa plataforma que o Promotor põe à disposição para preenchimento do questionário de exequibilidade. Após algumas semanas de avaliação por parte do Promotor, o centro pode ser ou não selecionado para uma Visita de Qualificação. Esta visita tem como objetivo a revisão de denominados pontos do questionário. É feita presencialmente com o IP e idealmente, elementos da futura equipa de investigação de diferentes serviços como farmacêuticos, técnicos do laboratório de patologia clínica e ainda médicos radiologistas. Essa visita pode resultar na seleção direta do estudo, mas também pode resultar na organização de novas visitas entre o Monitor e o centro de estudos, nomeadamente a Visita de Seleção. Esta visita pode ser marcada no âmbito de verificar pontos que tenham suscitado dúvidas no Promotor aquando da avaliação do centro e para esclarecimentos sobre a disponibilidade de equipamentos ou instalações específicas. A figura 5 abaixo demonstra o típico trajeto do estudo desde a sua entrada no CHLO até à seleção ou não-seleção do centro de estudos.





*Figura 5 - Trajeto do estudo no centro desde o primeiro contacto do Promotor até à seleção do estudo*

Uma vez o centro selecionado para o estudo, dá-se início à fase de submissão. A figura 6 especifica quais as autoridades para as quais devem ser submetidos os estudos, consoante a sua tipologia, sejam eles observacionais ou com intervenção.



Imagens: logotipo CEIC(28) ; logotipo Infarmed(29); logotipo CES do CHLO(30))

*Figura 6 - Esquema das Autoridades para Submissão de Estudos [CES vs. CEIC], adaptado da apresentação do internato médico*

Observa-se na figura 6 que existem três entidades para as quais os estudos clínicos podem ser submetidos: a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC); o Infarmed, I.P.; e a CES do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Para os estudos observacionais e estudos clínicos com técnica cirúrgica, é necessário efetuar a submissão à CES e ao CA do CHLO. Para os estudos com intervenção, é necessário efetuar a submissão à CEIC, ao INFARMED e ao CA do hospital. Os monitores pedem auxílio aos coordenadores na recolha de documentos no âmbito da submissão à CEIC. Para obtenção do parecer favorável da CEIC, é pedido aos coordenadores para recolherem os seguintes documentos:

- Declaração de Condições de Centro, que assegura que o centro tem condições para realizar o estudo e é assinada pelo Diretor do Serviço ou Coordenador de Estudos da Unidade onde o estudo se irá realizar. Este documento descreve também a constituição da equipa de investigação.

- Declaração dos Serviços Farmacêuticos, que assegura que os Serviços Farmacêuticos têm capacidade e recursos humanos para participar no estudo;
- Documento chamado “Circuito do Medicamento” com o objetivo de conhecer a forma como o medicamento experimental será dispensado, administrado ou entregue ao participante. Esta declaração é assinada pelo Diretor dos Serviços Farmacêuticos;
- O *curriculum vitae* e certificado de Boas Práticas Clínicas E6 - (R2) do IP (e restante equipa de investigação)
- Declaração do Vínculo Contratual do Coordenador

Assim que o estudo receba parecer positivo de realização de estudo por parte da CEIC e INFARMED, é submetido o dossiê com os documentos acima citados ao Conselho de Administração e, adicionalmente, o parecer favorável de realização do estudo que a CEIC emitiu. Sem este parecer, o Conselho de Administração não aprova nenhum estudo, seja ele da iniciativa da indústria ou do investigador.

Além do auxílio na recolha de documentos para submissão à CEIC, o CHLO apoia a submissão de estudos da iniciativa do investigador. Estes estudos representam uma grande percentagem de estudos em submissão e em curso no CHLO. Em 2019, cerca de 38,9% dos estudos em curso eram estudos da iniciativa do investigador, o que representa 61 estudos dos 157 em curso. Os estudos da Iniciativa do Investigador a decorrerem no CHLO são essencialmente estudos observacionais, mas existem alguns ensaios clínicos. No caso dos estudos observacionais, o circuito de submissão destes estudos começa pela obtenção dos documentos para submissão à CES independente do hospital. À semelhança da CEIC, a CES irá, após análise dos documentos de estudo, emitir um parecer favorável ou desfavorável à realização do projeto de investigação. Se o parecer for desfavorável, o estudo poderá ser submetido de novo, com as alterações requeridas pela CES. Se o parecer for favorável, a documentação do estudo poderá ser submetida ao Conselho de Administração do hospital que irá por sua vez analisar o dossiê de submissão enviado e, aprovar ou recusar a

realização do estudo no centro. Os coordenadores de estudo podem dar apoio de coordenação durante a fase de submissão e podem, a pedido dos investigadores, fornecer o apoio de coordenação usual de planeamento de visitas, gestão das amostras biológicas e atualização da documentação do estudo que fornecem aos outros estudos com iniciativa do Promotor.

A documentação que deve ser submetida à CES para emissão do parecer é a seguinte:

- A Sinopse do Estudo em Português
- O Protocolo do Estudo;
- O Formulário de Consentimento Informado ao Doente;
- O Caderno de Recolha de Dados;
- Um Termo de Responsabilidade assinado pelo IP;
- Uma Carta de Apresentação, Fundamentação Científica do Estudo e Pedido de Parecer elaborada pelo IP;
- Uma Autorização do Diretor do Serviço em que o estudo irá decorrer que autorize a realização do estudo no serviço em questão;
- Uma Autorização do Diretor de Serviço que confirme a existência ou ausência de custos associados e que defina a constituição da equipa de investigação;
- Os currículos dos Investigadores que participarão no estudo;
- Os certificados de Boas Práticas Clínicas dos Investigadores;
- O seguro no caso de o estudo ter alguma intervenção;
- E finalmente, o contrato financeiro, se aplicável.

Para a submissão do estudo ao CA do Hospital, são necessários todos os documentos previamente citados para submissão à CES e adicionalmente o parecer favorável da CES.

No HSFx, são muitos os estudos da iniciativa do investigador nomeadamente na área da Oncologia. A maioria são estudos observacionais que estudam a qualidade de vida dos doentes oncológicos sob tratamento. Está também a decorrer um ensaio clínico da iniciativa do investigador que trata de cancro do cólon esquerdo metastático com gene *RAS* não é mutado (*wild type*).

Após a fase inicial de submissão, e uma vez o estudo aprovado pelo CA, é dado início à fase de ativação do centro. Esta fase possui várias etapas e dura em média, desde o momento de aprovação até ao momento em que o estudo está oficialmente ativo e em recrutamento, entre três e quatro semanas. Deve ser marcada uma visita de início com equipa de investigação e o monitor. Nesta visita, são realizados treinos do protocolo, assinados os documentos de delegação de tarefas e registos de treinos pelos elementos da equipa.

Existe uma série de requisitos diferentes para ativação de um centro, cada Promotor tem regras diferentes. O mais importante é a realização da visita de início com previamente explicado e no caso de ensaios com medicamentos experimentais, a medicação deve estar fisicamente presente no local. Tipicamente, certificados de manutenção de equipamentos, certificados de Boas Práticas Clínicas e currículos dos elementos da equipa de investigação são documentos obrigatórios para submissão e ativação de um estudo. Estes documentos têm uma data de validade e é necessário renovar as versões destes últimos ao longo do tempo. Uma vez ativo e o recrutamento aberto, o estudo será seguido de forma rigorosa pelos monitores, graças a múltiplas visitas chamadas visitas de monitorização.

Para preparar as visitas, os coordenadores estudam atentamente o protocolo e relembram a equipa de investigação os procedimentos a realizar na visita do participante. Esta etapa é realizada com alguns dias de antecedência, pois certos procedimentos devem ser marcados atempadamente, como exames imagiológicos ou procedimentos de diagnóstico invasivos.

A Tabela VIII descreve uma série de tarefas relacionadas com a visita do participante. Na realidade, esta visita dura mais do que um dia e implica a organização e preparação nos dias anteriores à mesma. Algumas das tarefas citadas abaixo foram mencionadas e o modo de realização explicado na secção do relatório que relata os três meses de estágio no CHULC. Estas tarefas encontram-se assinaladas com um asterisco e não serão descritas detalhadamente de novo.

*Tabela VIII - Tarefas realizadas antes, durante e depois da Visita do Participante*

VISITA (N-1)	VISITA N		
	ANTES	DURANTE	APÓS
Marcação de MCDTs	Envio do guião da visita ao investigador	Auxílio da equipa de investigação nos procedimentos do protocolo*	Marcação de transporte do participante
Verificação do <i>stock</i> de <i>kits</i> *	Preparação dos equipamentos necessários à visita	Verificação da <i>checklist</i> de procedimentos	Auxílio no preenchimento do processo com o investigador
Marcação do transporte das amostras	Marcação de transporte do participante	Gestão de amostras biológicas	Preenchimento do CRD
			Resolução de inconformidades no CRD
			Reembolso de despesas ao participante

Legenda: MCDTs - Métodos Complementares de Diagnóstico e Terapêutica; CRD – Caderno de Recolha de Dados

#### Tarefas realizadas no dia anterior à Visita do Participante

##### **Marcação de MCDTs**

As visitas de participantes podem incluir procedimentos como tomografia computadorizadas (TCs), ressonâncias magnéticas (RMs) ou ainda aquisição de traçados de eletrocardiógrafos. Estes procedimentos devem ser marcados com antecedência, contactando o serviço em questão. O pedido de marcação pode ser efetuado pelo próprio investigador ou por um elemento da equipa de investigação do serviço em questão.

##### **Verificação de *kits***

Quanto à verificação de *stock* de *kits*, esta é uma tarefa indispensável ao planeamento da visita do participante. O método de verificação pode variar e foi previamente descrito na secção do relatório do CHULC. O mais importante é verificar nos dias antes da visita a disponibilidade de *kits* para realização da visita

do participante. Os tubos ou frascos de colheita a serem utilizados têm de se encontrar dentro da data de validade.

### **Marcação do transporte das amostras biológicas**

A utilização dos *kits* de laboratório é sujeita à necessidade de envio ao laboratório central designado pelo Promotor. Este laboratório pode ser nacional ou internacional.

Uma vez colhidas e processadas pelo laboratório local, as amostras podem ser transportadas de diversas formas, sendo as mais comuns o transporte à temperatura ambiente e o transporte em gelo seco. Os pedidos de transporte de amostras devem ser feitos com algum tempo de antecedência. As encomendas de gelo seco devem quase sempre ser marcadas com 72 horas de antecedência, enquanto as marcações de recolha de amostras a temperatura ambiente podem ser marcadas no próprio dia. Estas marcações podem ser feitas por telefone ou *e-mail*. É essencial guardar o número de referência da recolha, porque no caso de não comparência, possui-se uma referência que conduz diretamente a um estafeta que está encarregue de a recolher.

Adicionalmente, é importante guardar referências de recolha e cópias das cartas de porte dos envios de amostras feitos, para ser possível se salvaguardar em caso de perda da caixa das amostras. Esta regra também se aplica a envio de materiais como devoluções de aparelhos de electromedicina (como por exemplo: aparelhos de ECGs, monitores de sinais vitais, tablets usados para preenchimento de questionários pelos participantes, etc..), que são muitas vezes fornecidos pelo Promotor. Ao guardar uma cópia da carta de porte, salvaguardamo-nos de qualquer complicação, confirmamos que a recolha foi efetuada e que o equipamento se encontra nas mãos da empresa transportadora.

### Tarefas realizadas no dia da Visita do Participante

#### **Envio do guião da visita ao Investigador**

Na tentativa de obter dados completos e corretos, os coordenadores de estudo podem criar guiões ou listas de tarefas que disponibilizam à equipa de estudo para que estas se orientem no dia da visita consoante as tarefas a serem realizadas, de acordo com o protocolo do estudo.

#### **Preparação dos equipamentos necessários à visita**

A visita de participante pode incluir procedimentos que peçam equipamentos específicos fornecidos pelo Promotor, como por exemplo monitores de sinais vitais ou balança, como no estudo AVANTI (Tabela VI, Coluna 2, Linha 21). No dia da visita, na sala acordada com a equipa de investigação, o Coordenador de Estudos deve auxiliar na instalação dos equipamentos, ligação de computadores para reduzir ao máximo o tempo de espera do participante e aumentar a eficiência dos procedimentos para não haver perdas de tempo.

#### **Marcação de transporte do participante**

Consoante os Promotores, pode ser fornecido transporte aos participantes dos estudos clínicos. Alguns Promotores têm um protocolo com uma empresa de táxis e a marcação do transporte deve ser feita pelo Coordenador. Ele deve fornecer informações como o número do protocolo, o número do participante e as moradas de origem e destino. Algumas empresas de táxis pedem que esta marcação seja feita no próprio dia, e outras preferem que seja feita a marcação no dia anterior.

#### **Auxílio da equipa de investigação nos procedimentos do protocolo**

O Coordenador de Estudos pode também auxiliar em procedimentos da visita em que esteja delegado. Pode apoiar o participante aquando do preenchimento de questionários, verificar a *compliance* da medicação do participante ou ir buscar à farmácia o novo medicamento experimental que terá previamente dispensado.



### **Verificação da *checklist* de procedimentos**

O Coordenador de Estudos deve atentamente verificar se todos os procedimentos da visita foram efetuados e pode usar uma *checklist* ou ainda o protocolo para confirmar se não há dados em falta para a visita. Na ausência de dados como por exemplo: o peso do participante, os seus sinais vitais ou a *compliance* do medicamento experimental, existirá um desvio ao protocolo que devem ser evitados.

### **Gestão de amostras biológicas**

A preparação da visita incluía a verificação de *stock* de *kits* para colheitas de amostras biológicas para o laboratório central. Estas amostras, uma vez colhidas, são transportadas para o laboratório de patologia clínica pelo Coordenador de Estudos, onde são processadas. Estas informações podem ser verificadas no “*Manual de laboratório*” de cada estudo que está disponível em dois locais: no serviço de patologia clínica e no dossiê do investigador no serviço onde o estudo decorre. Os técnicos de laboratório de estudo devem ser avisados atempadamente da ocorrência de visitas para organizarem o seu dia para conseguirem processar as amostras do estudo o mais rapidamente possível. As amostras biológicas à temperatura ambiente devem ser enviadas no dia da colheita. As amostras biológicas em gelo seco podem ser enviadas nos dias seguintes desde que devidamente armazenadas de acordo com o protocolo.

### **Marcação de transporte do participante**

À semelhança da marcação para a ida do participante ao centro, o Coordenador de Estudos deve também fazer a marcação do transporte de táxi para o participante voltar a casa. Este procedimento decorre da mesma forma que a primeira vez.

### **Auxílio no preenchimento do processo com o investigador**

Após a visita – que pode durar vários dias – os coordenadores ajudam os investigadores a preencher o processo clínico com os dados necessários. Como a Tabela VIII o demonstra, é comum o Coordenador de Estudos assistir o investigador durante a visita para recolher os dados mais importantes. Dependendo das visitas e das preferências dos investigadores e da complexidade das visitas, esta tarefa pode ser mais ou menos completa, ou seja:

1. O Investigador pode solicitar a presença do Coordenador de Estudos durante toda a visita do participante com os diferentes elementos da equipa de investigação;
2. Outros Investigadores preferem pré agendar um tempo para rever os procedimentos antes da visita do participante para poder relembrar os procedimentos que devem ser efetuados, e o Coordenador de Estudos não está presente durante a visita *per se*, e depois volta a reunir com o investigador para verificar se a informação está completa e se não faltam dados essenciais.

É essencial que todos os dados reportados no CRD eletrónico também estejam reportados em processo clínico, uma vez que confirma que foram escritos por um elemento da equipa treinado para o estudo. Durante as visitas de monitorização os monitores verificam se toda a informação presente no caderno de recolha de dados eletrónico está reportada no processo clínico, o que justifica a necessidade de redação de diários clínicos nos processos eletrónicos. Se os dados não estiverem reportados no documento-fonte, não serão considerados como recolhidos pelo elemento da equipa delegado, e os dados serão inválidos. Esta exigência por parte dos monitores tem por principal objetivo a realização do estudo de forma ética e seguindo sempre as boas práticas clínicas. Traduz-se por vezes por múltiplos aditamentos que devem ser feitos para esclarecer os dados. No caso de existir auditorias ou inspeções, não pode haver espaço para dúvidas.

A assistência ao investigador não se limita simplesmente ao ato de ajuda na recolha de dados da visita. Também inclui tarefas simples como assegurar que os

registos de novos treinos de protocolos estão assinados por todos os elementos da equipa de investigação, ajuda na identificação de doentes e revisão de critérios de elegibilidade.

### Tarefas realizadas nos dias após a Visita do Participante

#### **Preenchimento do caderno de recolha de dados (CRD) eletrónico**

Relativamente às tarefas que foram previamente citadas, uma atividade que foi realizada diariamente CHLO foi o preenchimento de dados nos diversos cadernos de recolha de dados (CRD) eletrónicos dos estudos. Apesar de ser essencialmente uma tarefa de transcrição de dados para uma plataforma eletrónica, o preenchimento de dados é sempre um processo longo. O preenchimento de CRD eletrónicos requer um acesso que é pedido uma vez o treino do protocolo realizado e a delegação de funções no estudo realizada. É necessário efetuar estes passos para o Monitor de estudo fazer um pedido de atribuição de acessos. Uma vez recebidos, é também obrigatório realizar um treino na própria plataforma de CRD. Este treino inclui explicações acerca do funcionamento da plataforma, da inserção de dados e da resolução de inconformidades.

A maioria das plataformas de recolha de dados tem um sistema de contagem automática que contabiliza métricas de desempenho. As três métricas mais contabilizadas são as seguintes:

- Métrica de introdução de dados: dependendo dos Promotores pode ser necessário introduzir os dados da visita até 2 dias, mas pode variar entre 5 e 30 dias para outros estudos. A plataforma contabiliza quantos dias passam antes da introdução dos dados da visita de cada participante e faz uma média que é comunicada à equipa todos os meses.
- Métrica de resolução de inconformidades: à semelhança da introdução de dados, os Promotores pedem geralmente 2 a 7 dias para responder às

inconformidades de dados na CRD eletrónica. A plataforma contabiliza também quantos dias passam até à resolução de denominada inconformidade e faz uma média que é comunicada à equipa todos os meses.

- Métrica de assinaturas eletrónicas: estas assinaturas são da responsabilidade do IP. Os prazos variam também mas é importante os investigadores assinarem eletronicamente os CRDs após as visitas uma vez que é a forma que o investigador tem de confirmar que os dados recolhidos na visita estão corretos. A plataforma contabiliza também quantos dias entre a visita do participante e a assinatura eletrónica do IP e faz uma média que é comunicada à equipa todos os meses.

Estas métricas contam para a avaliação de desempenho do centro e são um fator de pressão para os coordenadores, uma vez que os mínimos aceitáveis das métricas são altos (geralmente 90%) e um dia de atraso pode baixar consideravelmente uma destas métricas.

O preenchimento de dados na plataforma de recolha de dados eletrónica não se limita aos dados que o investigador recolhe. Existe outro tipo de dados que devem ser por vezes reportados na plataforma, como por exemplo sinais vitais, que podem ser colhidos pelos enfermeiros do estudo. Os enfermeiros podem reportar estes dados no processo clínico do doente ou num documento-fonte impresso no dossiê do doente, criado pela equipa de coordenação para facilitar a recolha de dados no dia da visita. No HSFx, as folhas de enfermagem impressas são uma ferramenta do dia-a-dia que provou ser mais prática do que utilizar papel e caneta nesta situação. As folhas de enfermagem foram adotadas no âmbito de agilizar o processo de recolha de dados pelos elementos da equipa de investigação. Os participantes dos estudos também podem ter de preencher questionários de qualidade de vida, e são maioritariamente os enfermeiros e os coordenadores que ajudam os participantes no preenchimento.

Também devem ser reportados dados de dispensa da medicação experimental e *compliance* de medicação, caso seja um ensaio clínico com intervenção de

medicamento experimental. É necessário ter a colaboração dos serviços farmacêuticos. Os dados que são pedidos na plataforma de recolha de dados incluem o número de lote do medicamento, a data de validade ou ainda a quantidade dispensada.

Aquando do preenchimento da plataforma, o Coordenador de Estudos reúne todos os documentos arquivados no dossiê do participante e percorre os diferentes formulários que deve preencher no caderno de recolha de dados eletrónico. Em cada visita, é habitualmente pedido para preencher a data da visita, os sinais vitais, peso e altura. Também devem ser sempre atualizados os dados de medicação concomitante caso a medicação habitual do participante tenha sido alterada. É necessário serem recolhidos dados detalhados sobre o novo medicamento que foi introduzido na medicação habitual do participante, a data de início da toma, a indicação terapêutica, a forma farmacêutica, a frequência, a dose e a via de administração. Estes dados, como todos os outros dados recolhidos durante a visita do participante, devem ser registados no processo clínico do doente, impresso e assinado para servirem de documentos-fonte do estudo.

Em cada visita é avaliada a existência de eventos adversos para assegurar a segurança do participante, o seu bem-estar e o relato de todos os eventos no quadro do estudo clínico no qual participa. Um evento adverso define-se pelo acontecimento de um evento expectável ou não. O evento adverso pode ou não estar associado à toma de um medicamento. Os eventos adversos, quando reportados em processo clínico devem ser classificados consoante a sua severidade – ligeiro, moderado ou grave, ou através de um grau atribuído pelo médico numa escala de 1 a 5, chamada *CTCAE Grade “Common Terminology Criteria for Adverse Events”*.<sup>(31)</sup> Cada grau está associado a características e se o evento adverso preencher denominadas características, deverá ser considerado esse grau de severidade. Neste documento existe também uma listagem de eventos adversos e os seus graus de severidade para ajudar os médicos no sentido de uma classificação adequada, tendo em conta todos os detalhes apresentados. Foi publicada a 27 de Novembro de 2017 a versão mais recente

deste documento, criado pelo Departamento da Saúde e dos Serviços Humanos dos Estados-Unidos da América.(31)

No caso dos eventos adversos, muitos se resolvem naturalmente ou com ajuda de uma terapêutica adequada. No entanto, existe um tipo específico de eventos adversos que são os eventos adversos graves. Um evento adverso é considerado grave se cumprir um dos seguintes critérios: (1) provoca o óbito do participante, (2) constitui uma ameaça de vida para o participante, (3) provoca hospitalização ou prolongamento da hospitalização de um participante, (4) provoca uma incapacidade persistente, (5) provoca uma anomalia congénita e (6) é considerado um evento clinicamente significativo. É imperativo um evento adverso grave ser reportado na plataforma de dados e/ou em papel, consoante o Promotor, em 24 horas ou menos. Este evento tem de ser avaliado pelo investigador, que deve fornecer o máximo de informações sobre o mesmo. A segurança do doente e dos restantes participantes do estudo podem estar prejudicadas se o evento adverso grave estiver relacionado com a medicação do estudo.

Os formulários pedem habitualmente as informações demográficas do participante, como a sua idade, data de nascimento, número de participante, peso e altura. Também é pedida a dose e frequência da medicação experimental e a medicação habitual do participante. São relevantes serem mencionados exames imagiológicos, análises clínicas e outros procedimentos de diagnóstico ou terapêuticos efetuados no âmbito do evento adverso.

Se houver hospitalização do participante, deve ser enviada a listagem da medicação que faz durante o internamento. Todas as informações supracitadas devem ser reportadas no caderno de recolha de dados eletrónico e validadas pelo IP. No HSFX foi possível reportar muitos eventos adversos graves, incluindo dois óbitos, que foram classificados como não relacionados com a toma de medicamento experimental.

## **Resolução de inconformidades no Caderno de Recolha de Dados (CRD)**

Associados ao preenchimento de dados no CRD eletrónico, estão muitas vezes associadas e criadas muitas inconformidades que questionam a situação. O Promotor quer idealmente a atualização rápida do estado do participante e se este falecer, deve ser informado o mais rapidamente possível. As inconformidades podem ser simples, situação na qual o Coordenador de Estudos pode responder sozinho. Por exemplo, algumas inconformidades pedem a reconciliação da toma da medicação experimental, se a adesão ao tratamento for menor ou maior que 100%. O que é necessário fazer num caso desses é verificar quando foram feitas as tomas ou no caso de ensaios no serviço de oncologia, as reportar as datas dos ciclos de quimioterapia. No caso de inconformidades mais complexas, pode ser necessária a presença do médico, esclarecimento da dúvida e a realização de um aditamento.

## **Reembolso de despesas ao participante**

A componente financeira do estudo clínico é regida pelo acordo financeiro. No CHLO, o reembolso das despesas dos participantes é da responsabilidade do Coordenador de Estudos. É um direito do participante ser reembolsado das suas perdas salariais desde que devidamente contratualizado entre o Promotor e o centro de investigação. Para este reembolso acontecer, o Coordenador de Estudos deve enviar os recibos de despesas anonimizados ao Promotor e deve informá-lo que existem pagamentos por efetuar.

O Promotor emite uma fatura que é enviada para o Departamento dos Serviços Financeiros do CHLO que emite, por sua vez, uma fatura oficial que o Promotor paga posteriormente. Um alerta pode ser recebido pelo Coordenador de Estudos e/ou IP quando o pagamento estiver efetivo para se proceder aos reembolsos. Os pagamentos por efetuar são então processados e a soma das despesas é reembolsada ao participante por transferência bancária pelo Departamento dos Serviços Financeiros do hospital. No passado, estes reembolsos eram feitos em dinheiro vivo, que o Coordenador de Estudos entregava ao doente para pagar as despesas do estudo.

O circuito de preparação de visitas de participantes requer organização e atenção ao detalhe. A figura 7 que segue sumariza este circuito. O estudo clínico deve ser visto como um processo, com várias etapas: cada visita é realizada num determinado momento durante este processo, desde a Visita de Inclusão até a Visita de Fim de Estudo do participante. Considera-se que o estudo clínico está em constante movimento, pelo que a preparação da “Visita 2” começa a ser preparada quando acaba a “Visita 1”.



Legenda: CI – Co-Investigador; IP – Investigador Principal

*Figura 7- Circuito de Preparação e acompanhamento de Visitas de Participantes*



Correspondência com o Promotor e Visitas de Monitorização

Encontra-se descrita nas tabelas II (página 25) e VII (páginas 43-44) a tarefa de correspondência com o Promotor. Existe uma grande diferença de realização desta tarefa nos dois estágios, por um motivo já mencionado: no CHULC foi impossível trocar *e-mails*, telefonemas e efetuar conferências diretamente com os Promotores e monitores. Esta tarefa é, no entanto, a atividade mais realizada no CHLO. Os dias do Coordenador de Estudos começam com respostas a *e-mails* do dia anterior, continuam com reuniões telefónicas com monitores e acabam com mais leitura de emails pendentes. Todo o tipo de comunicação entra nesta contagem e é por isso que a sua quantidade é elevada. A comunicação com o Promotor funciona de perto com a gestão contínua do dossiê do investigador. É da responsabilidade do Coordenador de Estudos a atualização deste dossiê com novas versões de protocolos, consentimentos informados, novas adendas ao contrato e toda a correspondência feita com o Promotor.

Uma atividade que decorre no estudo clínico são as visitas de monitorização, realizadas pelos monitores. As visitas efetuadas pelos monitores são desde o início o primeiro ponto de contacto mais próximo que o IP, o Coordenador de Estudos e toda a equipa de investigação têm com o estudo. O Monitor é o elo de ligação entre o Promotor e o centro de estudos, da mesma forma que o Coordenador de Estudos é o elo de ligação entre o IP, a equipa de investigação e o monitor/ Promotor.

As visitas de monitorização têm como objetivo a verificação dos dados recolhidos nas visitas de participantes. O Monitor apresenta-se um ou mais dias, dependendo da necessidade e da disponibilidade de todos. Ele verifica todos os dados que foram recolhidos de acordo com o protocolo do estudo. No CHLO, os dados das visitas dos participantes são reportados no registo clínico eletrónico, o *SClínico*, exceto situações em que os dados são reportados em documento-fonte à mão. O *SClínico* é o sistema eletrónico de registo de dados de doentes que existe em vários hospitais de Portugal. Através deste programa informático, é possível fazer marcações de consultas, sessões de tratamentos em diferentes hospitais de dia e obter uma série de documentos de um utente do hospital. Por

exemplo, podem ser lá encontrados todos os relatórios e imagens de exame que o utente efetuou dentro do centro hospitalar.

Durante as visitas de monitorização, é habitual surgirem ações pendentes como aditamentos por escrever, documentos por recolher e pequenas inconformidades por responder no caderno de recolha de dados electrónico. No âmbito da coordenação de estudos, o aspeto que mais interessa são os processos clínicos e resultados de análises laboratoriais e imagens. Só os utilizadores com acessos podem entrar neste programa informático e os coordenadores no CHLO não têm autorização para entrar no *SClínico*. Para obter as cópias certificadas, devem pedir aos investigadores ou enfermeiros para imprimir os processos que precisam e certificam-se que estas cópias ficam assinadas e datadas pelo profissional que as imprimiu. Os monitores também não têm acesso ao *SClínico* e utilizam então estas cópias para verificar que os dados estão reportados no caderno de recolha de dados electrónico, de forma idêntica ao que está reportado no processo do participante. A existência de cópias certificadas é a forma que o Monitor tem de confirmar que a informação presente no documento impresso é a mais atualizada. Uma das vantagens deste sistema é que tudo o que é escrito no perfil do doente não pode ser eliminado. Se for necessário efetuar uma correção é feito um aditamento da informação onde se esclarece a informação que está errada e descrita a informação correta. Todas as visitas de participantes devem ser arquivadas no dossiê do doente. Este formulário tem por objetivo a identificação do local exato onde se encontram denominados documentos e/ou materiais do estudo.

#### Visitas de Encerramento de Estudos

Existem vários motivos pelos quais um estudo pode acabar; o primeiro, e mais óbvio, é todas as visitas de participantes serem realizadas. Uma vez efetuadas a Visita de Fim de Estudo de cada participante dá-se início à fase de encerramento. Para tal, é marcada uma Visita de Encerramento do estudo no centro que envolve o IP, o Monitor de estudos, o coordenador, e eventualmente, farmacêuticos. No dia da visita podem ainda haver dados de participantes para rever e o Monitor

deve atualizar por completo o dossiê do investigador, que está no centro desde a fase de ativação do estudo. Este dossiê tem todos os documentos do estudo e deve ser atualizado sempre que necessário. Habitualmente, os monitores enviam para o centro a documentação que deve ser arquivada no dossiê do investigador. Este dossiê é a referência suprema do estudo e todas as informações acerca deste último encontram-se lá, desde protocolo, cópias do consentimento informado, o manual de laboratório a instruções de envio de amostras biológicas.

Relativamente ao fim do estudo, este também pode ser terminado por ordem própria do Promotor. Nesse caso, e como no caso do estudo do SOLOIST no HSFx, o Promotor notifica o centro do encerramento prematuro do estudo. O estudo SOLOIST terminou abruptamente por ordem do Promotor devido a questões de financiamento, quando só tinha começado há um ano e meio. Foi pedido aos centros para serem feitas as visitas de fim de estudo dos participantes no espaço de 30 dias desde a notificação do fim de estudo. Toda a equipa teve de se reorganizar e o Coordenador de Estudos interagiu com todos os elementos da equipa para agilizar a marcação de exames, a criação de *checklists* para que nenhum procedimento fique esquecido e que todas as amostras sejam colhidas antes da data limite de fim de estudo.

A visita de encerramento de cada estudo, é marcada quando todas as visitas de fim de estudo já foram realizadas. O Monitor de estudos dirige-se ao centro e trata dos diferentes assuntos que possam estar pendentes, recolhe as assinaturas do IP nos documentos de estudo, e atualiza todo o conteúdo do dossiê do investigador uma última vez. Após o fim do estudo podem permanecer alguns assuntos pendentes como o reembolso de despesas aos doentes que deve ser efetuado o mais rápido possível.

### Impacto da pandemia no Estágio

O ano de 2020 despertou com a terrível notícia do aparecimento de um novo coronavírus, com os primeiros casos da doença na China, na cidade de Wuhan. O novo coronavírus, denominado SARS-COV-2, fez centenas de mortes no mês de Janeiro na China e apesar do mundo estar ciente do que estava a acontecer na Ásia, nenhum país se preparou para a pandemia que chegou e devastou nações.

Foram só três meses depois dos primeiros relatos da existência da doença que Portugal sofreu o seu primeiro caso, no dia 1 de Março de 2020, no Hospital São João do Porto.(32) Relativamente a outros países, Portugal foi um dos países menos afetados em termos de casos e mortes, contando mesmo assim com 2'276 mortes até ao dia 24 de outubro de 2020.(33)

No dia 9 de março, um comunicado foi lançado por parte da direção da NOVA Medical School a anunciar que os estágios se encontravam suspensos, por motivos de segurança. Nessa fase, já tinha sido possível cumprir com todas as 520 horas de estágio, tendo até ultrapassado a quota de horas obrigatórias.

Apesar do estágio ter acabado no mês de Março, as responsabilidades na Coordenação de Estudos no CHLO não pararam, uma vez que foi possível continuar a exercer funções de Coordenadora Responsável pelos estudos do Hospital de São Francisco Xavier. Após as duas primeiras semanas de Março, ainda presencialmente no hospital, todos os profissionais de saúde não essenciais foram redirecionados para casa e iniciou-se um período de dois meses completos em “*teletrabalho*”, com a exceção de duas idas ao hospital no mês de março e abril.

Durante estes meses, os ensaios e estudos clínicos nunca pararam. Foram feitos procedimentos de inclusão em múltiplos estudos no HSFX, acompanhamento de visitas de participantes virtualmente e à distância, introdução de dados nas plataformas de recolha de dados, assim como gestão de visitas presenciais, telefónicas e participação de diversos eventos adversos graves, incluindo infeções por SARS-COV2 em participantes de ensaios. Foi possível a ocorrência destas

visitas e a coordenação dos estudos a decorrer à distância graças à ajuda e resiliência dos co-investigadores, enfermeiros e técnicos, mas também graças aos participantes.

Após dois meses em *teletrabalho*, foi possível voltar de forma mais regular ao centro no dia 4 de maio de 2020, com todas as medidas de segurança possíveis e exercendo esforços para continuar saudável. Apesar de não serem contabilizados no relatório, é importante frisar que estes meses foram marcantes em muitos aspetos. O máximo foi sempre feito no âmbito da proteção e bem-estar dos participantes, exista a pandemia do COVID-19 ou não.

## **Conclusão**

No espaço de 6 meses, o percurso académico inicial evoluiu drasticamente. Após iniciar um estágio curricular na área de coordenação de estudos no CHULC, este foi transferido poucos meses depois para o CHLO. Através deste relatório, foi possível verificar que uma variedade de tarefas foi concluída. Desde tarefas simples como recolher currículos, à resolução de problemas mais complexos e ao reporte de eventos adversos graves. Neste relatório foram revistas com pormenor todas as tarefas que foram realizadas ao longo dos 6 meses, sem nenhuma exceção. As múltiplas tabelas que foram descritas demonstram todo o esforço colocado pelos orientadores do estágio, de forma a transmitir da melhor forma o seu conhecimento, na esperança de tornar os estagiários em bons profissionais.

O segredo de toda a organização dos centros hospitalares onde são realizados estudos clínicos é o registo em base de dados da informação e o desempenho brilhante dos profissionais de saúde dedicados que lá exercem. Sem os profissionais de saúde, até o melhor e mais fácil ensaio não terá sucesso.

Quanto aos objetivos inicialmente nomeados nas Tabelas I e II do relatório, conclui-se que esses objetivos foram atingidos na sua totalidade. O que não foi inicialmente feito no CHULC, foi posteriormente atingido no CHLO, exceto a elaboração de Procedimentos Operacionais Padrão (POP) que nunca chegaram a ser realizados durante o período do estágio.

Aquando da primeira reunião com o Professor Doutor Luís Pereira-da-Silva, o objetivo final que tinha sido colocado no âmbito do estágio curricular foi poder chegar ao final das 520 horas e poder afirmar que existe capacidade para conduzir um ensaio clínico do início ao fim.

Desde Outubro de 2019 até Março de 2020, inicialmente no CHULC e depois no CHLO; dezenas de visitas de início, visitas de encerramento e ainda mais visitas de monitorização foram realizadas. Foi dada a oportunidade de participar em reuniões de investigadores no estrangeiro, em Barcelona, e na ativação de

múltiplos centros, no âmbito do início de recrutamento. No dia 27 de Novembro de 2020, pouco mais de um ano após ter iniciado o meu estágio curricular na área da coordenação de estudos clínicos no CHLO, ocorreu a visita de encerramento de um estudo cuja coordenação foi feita individualmente, desde a visita de início durante a pandemia em março, visitas de participante, visitas de monitorização e finalmente a visita de encerramento. Apesar de não ter sido possível realizar a Visita de Encerramento de um estudo dentro do período de estágio, foram realizadas a maioria das Visitas e efetuados múltiplos procedimentos inicialmente descritos nos objetivos do relatório. É com o maior orgulho e dedicação que afirmo conseguir conduzir um ensaio clínico, durante todas as suas fases até ao seu encerramento.

## Bibliografia

1. Woo EJ. Postmarketing safety of biologics and biological devices. *Spine J* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Feb 8];14(3):560–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342704/>
2. Kiri VA. A Pathway to Improved Prospective Observational Post-Authorization Safety Studies. *Drug Saf* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Feb 9];35(9):711–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22861669/>
3. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, C. Thomas M, Reid C, Chew D, et al. Phase 4 Studies in Heart Failure - What is Done and What is Needed? *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2016 Jun 17 [cited 2021 Feb 9];12(3):216–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27280303/>
4. PubMed [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
5. Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process - PubMed [Internet]. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2001 [cited 2021 Feb 9]. p. 14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11572541/>
6. Möller HJ. Effectiveness studies: Advantages and disadvantages. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 10];13(2):199–207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181999/>
7. Di MY, Tang JL. Adaption and application of the four phase trials to traditional chinese medicines [Internet]. Vol. 2013, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. *Evid Based Complement Alternat Med*; 2013 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027591/>
8. Moore CG, Carter RE, Nietert PJ, Stewart PW. Recommendations for planning pilot studies in clinical and translational research. [Internet]. Vol. 4, *Clinical and translational science*. *Clin Transl Sci*; 2011 [cited 2021 Feb 9]. p. 332–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029804/>
9. Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label [Internet]. Vol. 91, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. *Clin Pharmacol Ther*; 2012 [cited 2021 Feb 9]. p. 787–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472983/>
10. Farahani P, Levine M, Gaebel K, Thabane L. Clinical data gap between phase III clinical trials (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis - PubMed. *Can J Clin Pharmacol* [Internet]. 2005 [cited 2021 Feb 9];12(3):e254-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278497/>
11. Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale. ENSAIOS CLÍNICOS EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS.
12. Barrio P, Ortega L, Guardia J, Roncero C, Yuguero L, Gual A. A comparison between



- phase-iii trials and a phase-iv study of nalmefene in alcohol use disorder patients. Is there a difference? *Adicciones* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 9];31(4):284–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30059574/>
13. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BMW, Barlinn K, Siepmann T. Randomized controlled trials – A matter of design [Internet]. Vol. 12, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd.; 2016 [cited 2021 Feb 9]. p. 1341–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354804/>
  14. Villines TC, Peacock WF. Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insights from Postmarketing Studies. *Am J Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 9];129(11):S41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569672/>
  15. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Nov 8];1(2):57–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829783>
  16. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: A status report from the ClinicalTrials.gov registry [Internet]. Vol. 6, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2016 [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5168517/>
  17. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM de. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Feb 9];45(1):173–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181055/>
  18. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review [Internet]. Vol. 123, *Postgraduate Medicine*. NIH Public Access; 2011 [cited 2020 Nov 8]. p. 194–204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272827/>
  19. FDA. A guide to drug safety terms at FDA [Internet]. Vol. November, *FDA Consumer Health Information*. 2012 [cited 2020 Nov 8]. p. 1–3. Available from: <https://www.fda.gov/media/74382/download>
  20. Cesana BM, Biganzoli EM. Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Curr Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr 13 [cited 2021 Feb 10];13(1):14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651962/>
  21. Gregg RE, Ziegler R, Orloff DG, Dujovne CA. Recommendations for phase IV studies in the development of lipid- lowering drugs. In: *American Journal of Cardiology* [Internet]. Elsevier Inc.; 1998 [cited 2021 Feb 8]. p. 64F-66F. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9604913/>
  22. MeGIC M em G da IC. Plano de Atividades - Coordenação de Estudos.
  23. História – CH | Lisboa Central [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <http://www.chlc.min-saude.pt/historia/>

24. Instituição – CH | Lisboa Central [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <http://www.chlc.min-saude.pt/instituicao/#> )
25. “Entre marinheiros e meretrizes – Do mal serpentino à sífilis” – Museu de Dermatologia aberto dia 27 setembro – CH | Lisboa Central [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: <http://www.chlc.min-saude.pt/eventos/entre-marinheiros-e-meretrizes-do-mal-serpentino-a-sifilis-museu-de-dermatologia-aberto-dia-27-setembro/>
26. Centro de Investigação – CH | Lisboa Central [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <http://www.chlc.min-saude.pt/centro-de-investigacao/>
27. CHULC U de EC-C de I do. Constituição do Dossiê de Submissão de Estudos Clínicos. p. 1–2.
28. ceic – Recherche Google [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://www.google.com/search?q=ceic&sxsrf=ALeKk03UP2OuKKEXla2rvN3ItKqyArNpiw:1612228828753&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjCmYm1hMruAhWLGBQKHZl3ALEQ\\_AUoAnoECAMQBA&biw=1096&bih=528#imgsrc=uLbPmxFq\\_oaZwM](https://www.google.com/search?q=ceic&sxsrf=ALeKk03UP2OuKKEXla2rvN3ItKqyArNpiw:1612228828753&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjCmYm1hMruAhWLGBQKHZl3ALEQ_AUoAnoECAMQBA&biw=1096&bih=528#imgsrc=uLbPmxFq_oaZwM)
29. infarmed – Recherche Google [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://www.google.com/search?q=infarmed&sxsrf=ALeKk02aQoYLdIdi6w-3LwQhP\\_DMTYxGRA:1612228741461&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj-nbmLhMruAhU6CWMBHWZbBV8Q\\_AUoAXoECAoQAw&biw=1096&bih=528#imgsrc=aiGYicHTZxdVbM](https://www.google.com/search?q=infarmed&sxsrf=ALeKk02aQoYLdIdi6w-3LwQhP_DMTYxGRA:1612228741461&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj-nbmLhMruAhU6CWMBHWZbBV8Q_AUoAXoECAoQAw&biw=1096&bih=528#imgsrc=aiGYicHTZxdVbM)
30. Comissões / Grupos [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.chlo.min-saude.pt/index.php/centro-hospitalar/orgaos-de-gestao/comissoes>
31. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.meddra.org/>
32. Portugal confirma dois casos de Covid-19 com ligações a Itália e Espanha - DN [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://www.dn.pt/pais/confirmados-dois-primeiros-casos-de-coronavirus-em-portugal-11805920.html>
33. COVID-19 - Página Inicial [Internet]. [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/>

**Anexos****Anexo A: Tarefas realizadas no mês de Outubro no CHULC**

Tarefas Realizadas	Área Terapêutica						
	Neuropediatria	Oftalmologia	Oncologia*	Neurologia	Infecilogia	Diversos	Total / Tarefa
Resolução de questionários de exequibilidade	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Qualificação	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Início	0	0	1	1	0	0	2
Acompanhamento do recrutamento	1	1	1	0	0	0	3
Planeamento das visitas dos doentes	2	2	3	0	0	0	7
Gestão de <i>stocks</i> de material	2	1	2	0	0	0	5
Visitas de Participantes	2	1	2	0	0	0	5
Acompanhamento das equipas de investigação	2	1	3	1	0	0	7
Assistência ao investigador na recolha de dados nas visitas	2	1	0	0	0	0	3
Apoio ao laboratório na Gestão de amostras biológicas	2	1	2	0	0	0	5
Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados Eletrónicos	1	0	0	0	5	0	6
Resolução de inconformidades	1	0	1	0	0	0	2
Assistência ao Investigador no relato de Eventos Adversos Graves	0	0	0	0	0	0	0
Reembolso de despesas aos doentes	0	0	0	0	0	0	0
Gestão contínua do dossiê do investigador	1	0	0	0	0	0	1
Arquivo de documentos	1	0	1	0	0	0	2
Visitas de Monitorização	0	0	0	2	0	0	2
Correspondência com o Promotor/Monitores	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Encerramento	0	0	0	0	0	0	0
Formações	0	0	0	0	0	2	2
Reuniões	0	0	0	0	0	3	3
Secretariado	0	0	0	0	0	1	1
<b>Soma das atividades realizadas</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>56</b>

\*atividade distribuída por três ensaios

Anexo B: Tarefas realizadas no mês de Novembro no CHULC

Tarefas Realizadas	Área Terapêutica						
	Neuropediatria	Oftalmologia	Oncologia*	Neurologia	Infecologia	Diversos	Total / Tarefa
Resolução de questionários de exequibilidade	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Qualificação	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Início	0	0	0	0	0	0	0
Acompanhamento do recrutamento	0	0	0	0	0	0	0
Planeamento das visitas dos doentes	2	0	1	0	0	0	3
Gestão de <i>stocks</i> de material	3	0	1	0	0	0	4
Visitas de Participantes	3	0	1	0	0	0	4
Acompanhamento das equipas de investigação	3	0	1	0	0	0	4
Assistência ao investigador na recolha de dados nas visitas	3	0	0	0	0	0	3
Apoio ao laboratório na Gestão de amostras biológicas	3	0	1	0	0	0	4
Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados Eletrónicos	2	0	0	0	10	0	12
Resolução de inconformidades	1	0	0	0	0	0	1
Assistência ao Investigador no relato de Eventos Adversos Graves	0	0	0	0	0	0	0
Reembolso de despesas aos doentes	0	0	0	0	0	0	0
Gestão contínua do <i>dossiê</i> do investigador	3	0	0	0	0	0	3
Arquivo de documentos	0	1	0	0	0	0	1
Visitas de Monitorização	1	0	0	0	0	0	1
Correspondência com o Promotor/monitores	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Encerramento	0	0	0	0	0	0	0
Formações	0	0	0	0	0	0	0
Reuniões	0	0	0	0	0	1	1
Secretariado	0	0	0	0	0	2	2
<b>Soma das atividades realizadas</b>	<b>24</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>43</b>

\*atividade distribuída por três ensaios

Anexo C: Tarefas realizadas no mês de Dezembro no CHULC

Tarefas Realizadas	Área Terapêutica						
	Neuropediatria	Oftalmologia	Oncologia*	Neurologia	Infeciologia	Diversos	Total / Tarefa
Resolução de questionários de exequibilidade	0	0	0	1	0	0	1
Visitas de Qualificação	0	1	0	0	0	1	2
Visitas de Início	0	0	0	0	0	0	0
Acompanhamento do recrutamento	0	0	0	0	0	0	0
Planeamento das visitas dos doentes	0	0	0	2	0	0	2
Gestão de stocks de material	1	0	0	0	0	0	1
Visitas de Participantes	1	0	1	1	0	0	3
Acompanhamento das equipas de investigação	1	0	1	0	1	0	3
Assistência ao investigador na recolha de dados nas visitas	1	0	0	0	0	0	1
Apoio ao laboratório na Gestão de amostras biológicas	2	0	1	0	0	0	3
Preenchimento de Cadernos de Recolha de Dados Eletrónicos	2	0	0	0	5	0	7
Resolução de inconformidades	2	0	0	0	0	0	2
Relato de Eventos Adversos Graves	0	0	0	0	0	0	0
Reembolso de despesas aos doentes	2	0	0	0	0	0	2
Gestão contínua do dossiê do investigador	1	0	0	1	0	0	2
Arquivo de documentos	2	0	0	1	0	0	3
Visitas de Monitorização	0	0	0	0	0	0	0
Correspondência com o Promotor/monitores	0	0	0	0	0	0	0
Visitas de Encerramento	0	0	0	0	0	0	0
Formações	0	0	0	0	0	1	1
Reuniões	0	0	0	0	0	3	3
Secretariado	0	0	0	0	0	2	2
<b>Soma das atividades realizadas</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>38</b>

\*atividade distribuída por três ensaios

Anexo D: Horas de Contacto - Estágio Curricular CHULC + CHLO

Horário Estágio CHULC					
Data	Hora Entrada	Hora Saída	Horas presentes	Total Horas/Semana	Total Horas Obrigatórias
30.09.19	9:00 AM	12:00 PM	3:00	14:30:00	16:00
01.10.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00		
02.10.19	9:30 AM	12:30 PM	3:00		
03.10.19	9:00 AM	1:30 PM	4:30		
07.10.19	9:30 AM	1:00 PM	3:30	16:30:00	16:00
08.10.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00		
09.10.19	9:15 AM	6:15 PM	9:00		
10.10.19			0:00		
14.10.19	9:20 AM	2:00 PM	4:40	21:10:00	16:00
15.10.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00		
16.10.19	8:00 AM	5:00 PM	9:00		
17.10.19	9:00 AM	12:30 PM	3:30		
21.10.19	8:00 AM	3:30 PM	7:30	23:00:00	16:00
22.10.19	9:00 AM	4:00 PM	7:00		
23.10.19	9:20 AM	1:00 PM	3:40		
24.10.19	9:10 AM	2:00 PM	4:50		
28.10.19	8:10 AM	1:10 PM	5:00	20:50:00	16:00
29.10.19	9:10 AM	5:30 PM	8:20		
30.10.19	9:00 AM	4:30 PM	7:30		
31.10.19			0:00		
04.11.19	8:00 AM	1:00 PM	5:00	16:50:00	16:00
05.11.19	9:00 AM	5:50 PM	8:50		
06.11.19	9:00 AM	12:00 PM	3:00		
07.11.19			0:00		
11.11.19	9:20 AM	1:00 PM	3:40	15:40:00	16:00
12.11.19	9:30 AM	1:45 PM	4:15		
13.11.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00		
14.11.19	9:00 AM	12:45 PM	3:45		
19.11.19	3:00 PM	6:00 PM	3:00	16:50:00	16:00
20.11.19	9:15 AM	5:20 PM	8:05		
21.11.19	10:30 AM	1:30 PM	3:00		
21.11.19	3:00 PM	5:45 PM	2:45		
25.11.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00	8:30:00	16:00
26.11.19			0:00		
27.11.19	9:00 AM	1:30 PM	4:30		
28.11.19			0:00		
02.12.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00	14:15:00	16:00
03.12.19	9:30 AM	2:30 PM	5:00		
04.12.19	9:15 AM	1:00 PM	3:45		
05.12.19	12:00 PM	1:30 PM	1:30		
09.12.19	9:00 AM	3:00 PM	6:00	14:30:00	16:00
10.12.19	1:00 PM	3:30 PM	2:30		
11.12.19			0:00		
12.12.19	9:00 AM	3:00 PM	6:00		
16.12.19	8:00 AM	12:00 PM	4:00	18:00:00	16:00
17.12.19	9:00 AM	2:00 PM	5:00		

18.12.19	1:00 PM	6:00 PM	5:00		
19.12.19	9:00 AM	1:00 PM	4:00		
20.12.19			0:00		
ESTÁGIO-BOLSA CHLO					
02.01.20	9:00 AM	3:00 PM	6:00	13:00:00	10:00
03.01.20	9:00 AM	4:00 PM	7:00		
06.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
07.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
08.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
09.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
10.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
13.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
14.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
15.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
16.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
17.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
20.01.20	9:00 AM	1:30 PM	4:30	28:30:00	20:00
21.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
22.01.20			0:00		
23.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
24.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
27.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
28.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
29.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
30.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
31.01.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
03.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
04.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
05.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
06.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
07.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
10.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	24:00:00	20:00
11.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
12.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
13.02.20			0:00		
14.02.20			0:00		
17.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
18.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
19.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
20.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
21.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
24.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
25.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
26.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
27.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
28.02.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
02.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
03.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
04.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
05.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
06.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		

09.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00	40:00:00	20:00
10.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
11.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
12.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		
13.03.20	9:00 AM	5:00 PM	8:00		

**Anexo E: Total de Horas de Contacto em cada local de estágio**

1º Semestre - CHULC	
Total Horas de Contacto de Estágio	200:35:00
Total Horas Obrigatórias	192:00:00
2º Semestre - CHLO	
Total Horas de Contacto de Estágio	385:30:00
Total Horas Obrigatórias	210:00:00